



**Facultade de Enfermaría e Podoloxía  
UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

**GRADO EN ENFERMERÍA**

**Curso académico 2013/2014**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

Principales reacciones adversas durante el  
tratamiento con Levodopa y Amantadina en la  
enfermedad de Parkinson

**M<sup>a</sup> Cristina Teijeiro Marcos**

**Ferrol 12 de Junio de 2014**

**Trabajo de Fin de Grado tutorizado por:**

**Dra. Lucía Núñez Fernández**

## Índice

Resumen .....	5
1. Introducción .....	6
1.1 Fisiopatología.....	8
1.1.1 Organización funcional de los ganglios basales: Evolución del modelo clásico en la última década .....	9
1.2 Etiología.....	13
1.2.1 Envejecimiento .....	13
1.2.2 Factores genéticos .....	14
1.2.3 Factores ambientales .....	14
1.2.4 Otros factores .....	14
1.3 Diagnóstico de la EP .....	15
1.3.1 Período premotor .....	15
1.3.2 Período motor.....	16
1.3.3 Síntomas no motores .....	19
1.3.4 Técnicas diagnósticas .....	21
1.4 Tratamiento de la EP .....	22
1.4.1 Levodopa .....	24
1.4.2 Agonistas dopaminérgicos.....	25
1.4.3 Inhibidores del metabolismo de la dopamina .....	27
1.4.4 Aumento de la liberación de dopamina .....	30
1.4.5 Fármacos anticolinérgicos .....	30
1.4.6 Antagonistas de los receptores de la adenosina .....	31
1.5 Definición y clasificación de las reacciones adversas a medicamentos .....	32
1.5.1 Clasificación de las RAM.....	32
1.6 Cuidados multidisciplinarios en el paciente con EP: El papel de enfermería.....	34
1.6.1 Fisioterapia .....	35
1.6.2 Derivación al terapeuta ocupacional .....	36
1.6.3 Derivación al Logopeda .....	36
1.6.4 Educación del paciente y del cuidador .....	37

1.6.5 El consejo psicosocial .....	38
2. Formulación de la pregunta de estudio .....	39
3. Metodología .....	40
3.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	40
3.1.1 Criterios de selección de los estudios .....	40
3.1.2 Búsqueda bibliográfica .....	41
3.1.3 Otras fuentes de información .....	48
4. Resultados .....	48
4.1 Levodopa .....	49
4.1.2 Fisiopatología de las complicaciones motoras .....	49
4.1.3 Ensayos clínicos que recogen complicaciones motoras en el tratamiento con levodopa .....	51
4.1.3.1 Otras reacciones adversas no motoras .....	53
4.1.2 Asociación de Carbidopa y Levodopa y sus reacciones adversas .....	55
4.1.3 Asociación de Carbidopa, Levodopa y Entacapona y sus reacciones adversas .....	56
4.1.4 Retraso de la administración de levodopa: levodopa intraduodenal .....	58
4.1.5 Ficha técnica .....	59
4.1 Amantadina .....	62
4.1.1 Ficha técnica .....	66
5. Discusión .....	68
5.1 Importancia de la enfermería en el paciente con EP .....	70
6. Conclusiones .....	71
7. Bibliografía .....	72
ANEXO 1: Glosario de términos .....	74

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer y es un problema socio-sanitario de primer orden, por su creciente prevalencia en relación con el envejecimiento de la población y la complejidad de su manejo. Cuarenta años después de su introducción, la levodopa sigue siendo el tratamiento más eficaz y el más utilizado para la EP. Sin embargo, el tratamiento con levodopa oral a largo plazo se ve complicado por la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias. Por otra parte, la amantadina, un antagonista del receptor de NMDA, ha sido estudiado como tratamiento adyuvante en pacientes tratados con levodopa para tratar las complicaciones motoras que experimentan.

**Formulación de la pregunta de estudio:** En este trabajo se estudiaron las principales reacciones adversas descritas durante el tratamiento con levodopa y amantadina en la enfermedad de Parkinson.

**Metodología:** Para identificar las principales reacciones adversas de la levodopa y de la amantadina se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos de índole sanitaria como Cochrane, Pubmed, Cinahl, Scopus y Embase. De este modo, se han seleccionado un total de 25 artículos relacionados con las reacciones adversas a la levodopa y a la amantadina,

**Resultados:** Las principales reacciones adversas descritas durante el tratamiento de la EP con levodopa han sido alteraciones gastrointestinales y complicaciones motoras. Las principales reacciones adversas descritas durante el tratamiento de la EP con amantadina han

sido alteraciones neurológicas, hipotensión ortostática, alopecia, sequedad de boca y estreñimiento.

Conclusiones: La levodopa y la amantadina producen importantes reacciones adversas que el personal de enfermería debe conocer para poder prevenir su aparición.

## 1. Introducción

La primera descripción de la EP fue hecha por el médico británico James Parkinson en 1817, a raíz de observar a seis pacientes con los síntomas típicos de la enfermedad. En este primer momento se denominó parálisis agitante. Posteriormente, fue el célebre neurólogo francés Charcot quién le otorgó el nombre del médico que lo describió, EP (1).

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer y es un problema socio-sanitario de primer orden, por su creciente prevalencia en relación con el envejecimiento de la población y la complejidad de su manejo (2). La edad media de comienzo de la enfermedad está en torno a la sexta década de la vida, aunque uno de cada cinco pacientes es diagnosticado antes de los cincuenta años. La EP afecta más a los hombres que a las mujeres (1). La incidencia de la EP se estima en 4.5-16/100.000 personas/año. Además, la tasa de incidencia aumenta con la edad, así la incidencia en el grupo de edad de 45 a 49 años es de 5/100.000 y se alcanza una incidencia de hasta 90/100.000 en el grupo de mayores de 75 años. Las estimaciones de prevalencia oscilan entre 18-328/100.000. La prevalencia global de EP para sujetos de 65 años o más es de 1,6%. Si se estudia la prevalencia según los distintos grupos de edad se observa que es de 0,6% en el grupo de edad de 65 a 69 y alcanza hasta 3,5% en el grupo de edad de 85 a 89 (3). Estos datos muestran la importancia que presenta esta enfermedad en la población. Se estima que existen en torno a 6,3 millones de afectados en el mundo y más de un

millón afectados en Europa, según un informe de la *Global Declaration for Parkinson's Disease* (Declaración global para la enfermedad de Parkinson). Actualmente en España se estima que existen 150.000 casos de personas con EP (1). De hecho, en las previsiones de futuro se cree que el Parkinson superará el cáncer como la patología más común en el año 2040 (4).

Además de la repercusión socio-sanitaria de la enfermedad, el impacto económico de la misma es enorme. Se estima que el costo anual europeo asciende a la suma de 13,9 millones de euros (5).

La EP es una enfermedad crónica y progresiva, es decir, los síntomas empeoran con la evolución de la enfermedad. Su curso suele ser gradual, afectándose típicamente al comienzo de la enfermedad a un solo lado del cuerpo. Además esta enfermedad es un trastorno muy heterogéneo, cada paciente puede presentar unos síntomas y curso-temporal de aparición de los mismos muy variable. Uno de los grandes problemas es que no hay ningún factor que nos permita predecir el curso-temporal de la enfermedad en un determinado paciente. Por ello, es una enfermedad en la que especialmente el tratamiento deberá ser individualizado.

Los síndromes parkinsonianos, también llamados síndromes rígido-acinéticos, se clasifican de diversas formas. La clasificación de más utilidad desde el punto de vista clínico es la que distingue entre:

- a) EP primaria o idiopática.
- b) Parkinsonismos atípicos o síndromes Parkinson-plus (atrofia multisistema, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal).
- c) Parkinsonismos secundarios (adquiridos [vascular, farmacológico] o sintomáticos) (5).

Aunque se trate de una enfermedad neurodegenerativa, la EP no es una enfermedad mortal en sí misma. La expectativa de vida promedio de un paciente con párkinson generalmente es la misma que las personas que no la padecen. El óptimo tratamiento médico, así como las terapias rehabilitadoras, pueden mitigar los síntomas de la enfermedad. De este modo, los pacientes pueden mantener su actividad cotidiana y una buena calidad de vida durante muchos años después del diagnóstico (1).

### 1.1 Fisiopatología

La EP es un trastorno neurodegenerativo que afecta al sistema nervioso, produciéndose unos mecanismos de daño y posterior degeneración de las neuronas ubicadas en la sustancia negra (Figura 1).

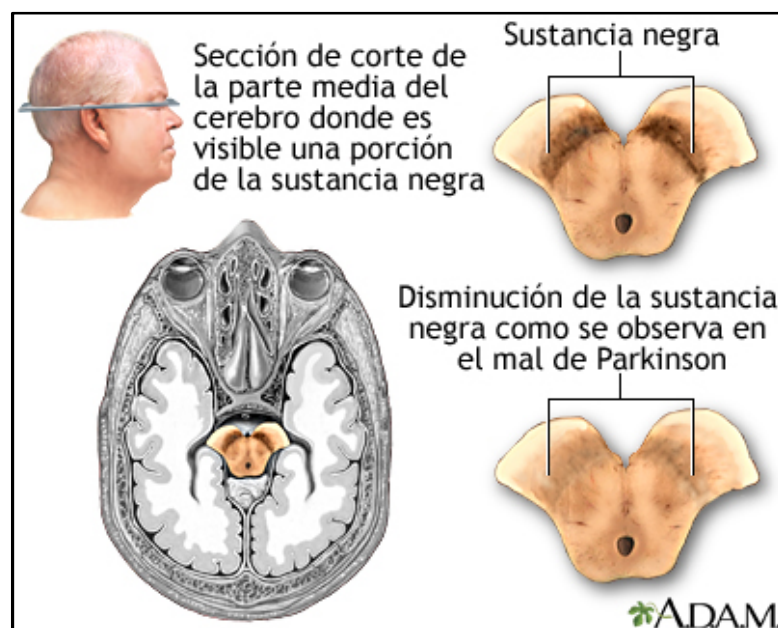


Figura 1: Localización de la sustancia negra en el cerebro humano (6).

Las neuronas de la sustancia negra se encargan de producir la dopamina, un neurotransmisor fundamental que, entre otras funciones, es esencial para que el movimiento del cuerpo se realice correctamente. Cuando el cerebro no dispone de la dopamina suficiente para mantener un buen control del movimiento, los mensajes de cómo y cuándo moverse



se transmiten de forma errónea, apareciendo de forma gradual los síntomas motores típicos de la enfermedad (1). La disminución de la dopamina en los núcleos basales, produce una disfunción en la regulación de las principales estructuras cerebrales implicadas en el control del movimiento. Las alteraciones motoras están relacionadas con la pérdida de secreción de la dopamina por los centros dopaminérgicos y un aumento de la actividad en las vías de la acetilcolina (7).

Las alteraciones clínicas (bradicinesia, rigidez, temblor postural e inestabilidad postural) se corresponden con una pérdida de entre el 69% y el 80% de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra (SNpc), que ocasiona la denervación dopaminérgica de los ganglios basales, fundamentalmente de la región motora (putamen), pero también de las regiones asociativa y de aprendizaje (núcleo caudado), y emocional y de recompensa (*nucleus accumbens*). Las neuronas dopaminérgicas remanentes en la SNpc presentan inclusiones citoplasmáticas, denominadas cuerpos de Lewy, que contienen  $\alpha$ -sinucleína y ubiquitina, entre otras proteínas. No todas las neuronas dopaminérgicas son igualmente vulnerables al proceso neurodegenerativo, y hay una topografía definida de despoblación neuronal que coincide con un aumento significativo de las células astrogiales y las microgliales activadas.

#### **1.1.1 Organización funcional de los ganglios basales: Evolución del modelo clásico en la última década**

Saber cómo funcionan los ganglios basales (GB) debería darnos respuesta a la cuestión de cuáles son los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la EP. Son numerosas las hipótesis que han surgido para tratar de explicar la relación entre la actividad de estos núcleos y los síntomas parkinsonianos, pero todos los modelos coinciden en situar en los GB un sistema de redes neuronales cuyo objetivo computacional es

optimizar la representación de la información cortical referente al movimiento (8).

En las guías de práctica clínica editadas hace 10 años, la fisiopatología de la EP se explicaba a través del modelo primigenio. Este modelo de organización funcional de los GB, formulado al final de los años ochenta del siglo XX, ha servido para explicar la función de estos núcleos y establecer las bases fisiopatológicas que sustentan los signos cardinales de la EP en las dos últimas décadas. El modelo considera que los GB forman parte de un sistema distributivo corticosubcortical que integra las distintas regiones de la corteza cerebral con los núcleos de los GB y que vuelve a la región cortical de origen tras hacer sinapsis en el tálamo. El circuito motor es el más relevante para entender los síntomas cardinales de la EP. La organización de este circuito es básicamente dual: considera, por una parte, al estriado como el principal núcleo aferente de los GB, y por otra, al segmento interno del globo pálido (GPi) y a la parte reticular de la sustancia negra (SNpr) como los núcleos eferentes del sistema, que ejercerían una acción inhibitoria gabaérgica sobre los núcleos ventrales del tálamo. Entre estas estructuras de entrada y salida, se encontrarían dos sistemas de proyección denominados vía directa y vía indirecta (Figura 2) (8).

La vía directa proyecta monosinápticamente a la porción interna de globo pálido (GPi) y a la SNpr, y la vía indirecta, polisináptica, proyecta a la porción externa del globo pálido (GPe), que envía eferencias también gabaérgicas al núcleo subtalámico (NST), que a su vez proyecta a los núcleos de salida por medio de sinapsis glutamatérgicas (8).

En el estriado, la dopamina modularía los efectos glutamatérgicos de la proyección cortical y ejercería un efecto dual: excitatorio, a través de las neuronas D1 de la vía directa, e inhibitorio, a través de las neuronas D2 de la vía indirecta. El efecto neto sobre el control del movimiento de estos circuitos sería, por tanto, contrapuesto: la estimulación de las

neuronas de la vía directa resulta en una inhibición de los núcleos de salida (facilitando el movimiento) y la estimulación de la vía indirecta lleva a la inhibición del GPe, desinhibición del NST y excitación de los núcleos de salida (inhibiendo el movimiento) (8).

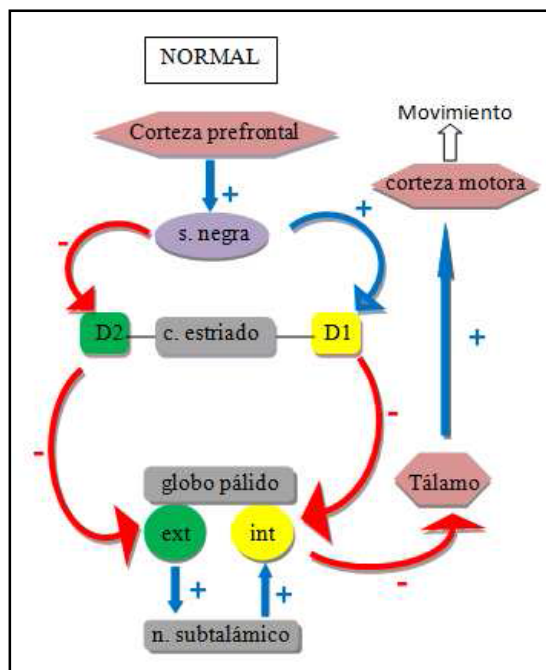


Figura 2: En la figura se observa el circuito ganglionar normal. En verde está señalada la vía indirecta, a partir del cuerpo estriado con sus receptores D2. En amarillo está señalada la vía directa a partir de los receptores D1 (9).

Para el estado parkinsoniano, el modelo considera que la depleción dopaminérgica tiene como consecuencia la reducción de la inhibición de la vía indirecta, que conduce a una sobreinhibición del GPe, una desinhibición del NST y un incremento en la excitación de los núcleos de salida, cuya inhibición por la vía directa se habría visto reducida (Figura 3). El resultado final es un exceso de activación de los núcleos de salida, acompañado de un exceso de inhibición de los sistemas motores, lo cual da lugar a la bradicinesia. Para el estado discinético, se propone un exceso de inhibición de las neuronas de la vía indirecta que conllevaría una desinhibición de las proyecciones del GPe al NST, con resultado de sobreinhibición de éste. La reducción de la actividad excitatoria del NST sobre los núcleos eferentes de los GB ocasionaría la hipoactividad de

estos, que reduciría sus efectos inhibitorios sobre el tálamo, lo cual, a su vez, sobreestimularía las áreas motoras de la corteza (8).

Este modelo de organización funcional de los GB, tendente a explicar los mecanismos fisiopatológicos en los dos extremos motores de la enfermedad de Parkinson (acinesia-discinesia), ha impulsado notablemente el conocimiento en este campo científico y ha sido el punto de partida para numerosos estudios de los cuales se han derivado abundantes datos clínicos y experimentales. Sin embargo, estos datos han llevado a cuestionar el planteamiento inicial del modelo clásico para explicar la fisiopatología de la EP, aunque este modelo sigue siendo una referencia obligada para cualquier reformulación teórica (8).

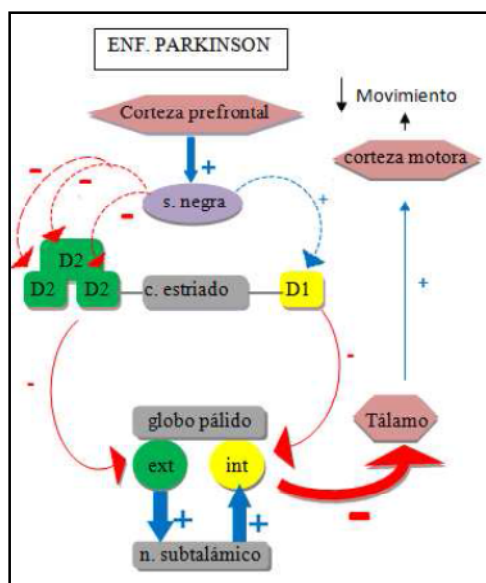


Figura 3: En la figura está representada la enfermedad de Parkinson donde por disminución de la dopamina en la sustancia negra se produce una hiperreactividad de los receptores D2 e hipo reactividad de los receptores D1. Esto produce una sobre estimulación de la vía indirecta por sobre la vía directa; lo que finalmente inhibe el impulso excitatorio del tálamo hacia la corteza motora, generando la pobreza de movimiento (9).

En la última década, se ha puesto de manifiesto que la organización funcional de los GB presenta una conectividad mucho más compleja, que incluye la participación de otras estructuras, como el complejo centromediano-parafascicular y la propia sustancia negra, y se ha evidenciado una organización somatotópica, lo que ha llevado a ampliar la concepción del modelo para considerarlo ya no como un sistema simple, dual, sino más bien como una red neuronal ampliamente distribuida cuyos elementos están dotados de una capacidad de interconectividad muy alta que les permite influir de forma precisa en todos los componentes de esa red (8).

Uno de los mayores logros del modelo original ha sido el de definir funcionalmente el estado parkinsoniano como un incremento en la frecuencia de descargas del NST y el GPi, puesto de manifiesto en el registro extracelular de estos núcleos en monos intoxicados con N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (15). La hiperactividad del NST y de sus núcleos de proyección es el marcador fisiológico que caracteriza el estado parkinsoniano, lo cual se confirmó al constatar en el modelo de intoxicación por MPTP en primates no humanos que la lesión del NST se asociaba con una marcada mejoría de los signos parkinsonianos y, al mismo tiempo, una tendencia hacia la normalización en la actividad neuronal en los núcleos de salida de los GB (8).

## 1.2 Etiología

A día de hoy se sigue sin conocer la causa que produce la pérdida neuronal en la EP. Se cree que la causa de la enfermedad se debe a una combinación de factores genéticos y medioambientales que pueden variar de una persona a otra, y que se comentan a continuación (1).

### 1.2.1 Envejecimiento

La edad se ha demostrado como un claro factor de riesgo de la EP, siendo la edad media al diagnóstico en torno a los 55-60 años. De este

modo la prevalencia de la enfermedad aumenta exponencialmente a partir de la sexta década de la vida. Cuando la EP comienza por debajo de los 50 años se conoce como forma de inicio temprano o precoz. En casos muy raros, los síntomas parkinsonianos pueden aparecer antes de los 20 años, conociéndose como parkinsonismo juvenil (1).

### 1.2.2 Factores genéticos

La herencia familiar juega un papel muy importante. Se estima que entre el 15% y 25% de las personas con EP tiene algún pariente con la enfermedad. Sin embargo, las formas familiares de párkinson representan sólo un 5-10% de todos los casos, y son varios los genes que han sido ligados a la EP, como mutaciones *missense*, mutaciones con cambio de aminoácido, en el gen que codifica la proteína de alfa-sinucleína o deleciones en el gen *PARK6*. No obstante, el 90% de los casos con EP son formas esporádicas, es decir, la aparición de la enfermedad no se debe a una alteración genética concreta (1).

### 1.2.3 Factores ambientales

El papel del entorno y el efecto de la exposición a diferentes toxinas en el desarrollo de la EP han sido ampliamente estudiados con hallazgos diversos. Determinadas sustancias químicas tóxicas como pesticidas pueden producir síntomas parkinsonianos. La idea general es que el desarrollo de la enfermedad se debe a la interacción de diferentes factores del entorno, todavía no conocidos con exactitud, en pacientes genéticamente predispuestos, es decir, con una susceptibilidad genética (1).

### 1.2.4 Otros factores

Factores físicos como el traumatismo craneal, enfermedades como la encefalitis y el uso de determinados fármacos como los antipsicóticos también se han relacionado con el riesgo de desarrollar EP en edades avanzadas (2).

### 1.3 Diagnóstico de la EP

A pesar de los avances en neurogenética y neuroimagen funcional habidos durante los últimos años, la clínica sigue siendo la principal herramienta para el diagnóstico de la EP. Las manifestaciones de la enfermedad se hacen patentes cuando la pérdida neuronal en la parte compacta de la sustancia negra es del 60-70% y la pérdida de dopamina en el estriado alcanza el 80%. Sin embargo, se desconoce cuánto tiempo pasa hasta llegar a esta situación, aunque se sabe que se trata de un proceso lento de al menos varios años de duración. Este lapso de tiempo previo a que la enfermedad sea evidente se denomina periodo preclínico o, más correctamente, período promotor (8).

#### 1.3.1 Período promotor

Durante el periodo promotor se pueden observar algunas manifestaciones clínicas como la depresión, el dolor, la pérdida de olfato, el estreñimiento, el trastorno del sueño REM (*Rapid Eye Movement*), una ligera pérdida de agilidad, la alteración de la escritura y/o la dermatitis seborreica. Durante este periodo, en momentos de estrés, puede haber síntomas parkinsonianos transitorios (8).

La alteración del olfato es muy frecuente en la EP. Se inicia en la fase preclínica y suele ser moderada o intensa, en comparación con otros parkinsonismos, en los que, aunque puede existir, es menos evidente. Los pacientes no suelen manifestar este síntoma espontáneamente. La presencia de cuerpos de Lewy en el bulbo olfatorio constituye el sustrato histopatológico de este síntoma y precede a la extensión de los cuerpos de Lewy a la sustancia negra (8).

Aproximadamente la quinta parte de los pacientes con EP presentan una depresión previa al diagnóstico (8).

El trastorno del comportamiento del sueño REM consiste en episodios de ensueños muy vívidos con actividad motora, a veces violenta, consecuente con el sueño, de carácter desagradable y contenido persecutorio. Está causado por alteraciones estructurales del área que rodea al *locus coeruleus*, de modo que no se produce atonía muscular durante el sueño REM. No se conoce su incidencia exacta en la EP, aunque probablemente esté infradiagnosticado. Esta alteración puede preceder a la EP (8).

El dolor es, a menudo, uno de los síntomas de este periodo preclínico. Puede ser primario debido a que en el estriado existe una población neuronal que responde a estímulos sensitivos, o secundario a una cierta falta de movimiento. En muchas ocasiones afecta a uno de los hombros, motivo por el que muchos pacientes se diagnostican erróneamente de “hombro doloroso” (8).

Los trastornos del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), tales como la sudoración excesiva, el estreñimiento o la dermatitis seborreica, son frecuentes en este periodo. Se ha constatado que el núcleo dorsal del vago se afecta antes que la sustancia negra, lo que explicaría parte de estas alteraciones (8).

### 1.3.2 Período motor

Los síntomas que sirven de guía para el diagnóstico de la EP son la bradicinesia, el temblor y la rigidez. La alteración de los reflejos posturales es también característica de la EP, pero no está presente en las fases iniciales (8).

#### 1.3.2.1 Bradicinesia

La bradicinesia es la lentitud en el movimiento y constituye un elemento esencial en el diagnóstico de la EP, aunque puede también observarse en otras entidades frecuentes como, por ejemplo, la depresión



o el envejecimiento normal (1). El paciente con párkinson tardará en realizar una tarea más tiempo de lo que previamente hubiera necesitado, puede tener dificultad para iniciar un movimiento o cesar bruscamente una actividad que esté llevando a cabo. La bradicinesia se refleja también en la amplitud del movimiento, que puede verse reducida, así como en tareas motoras finas de la vida cotidiana como abrocharse los botones, cortar la comida, atarse los cordones de los zapatos o cepillarse los dientes. Se producen cambios en la escritura y la letra se hace más pequeña, lo que se conoce como micrografía (1). Con frecuencia la bradicinesia es la manifestación inicial; suele ser de aparición asimétrica en un hemisferio para luego extenderse en el primer o segundo año al otro lado (1).

Hay una reducción de los movimientos espontáneos (por ejemplo una disminución del braceo al caminar), pobreza en la expresividad facial (hipomimia), y disminución del parpadeo y de la gesticulación. La voz es monótona, a veces hipofónica (1).

La “marcha Parkinsoniana” también es una manifestación de la bradicinesia. De forma característica, se trata de una marcha lenta, a pasos cortos, arrastrando los pies y con una disminución o ausencia de braceo. El término acinesia sería la situación extrema de la bradicinesia: incapacidad para iniciar un movimiento preciso o pérdida del movimiento automático (1).

#### *1.3.2.2 Temblor en reposo*

La forma más característica de temblor en la EP es el temblor en reposo. Es de comienzo insidioso y asimétrico, se inicia en una extremidad, generalmente superior, y posteriormente se extiende al miembro inferior del mismo lado. Si solo afecta a la mano, suele presentar el clásico patrón de “contar monedas”, con el dedo pulgar deslizándose sobre el índice. En general, el temblor aumenta en situaciones de

ansiedad, como acudir a la consulta del médico, durante la marcha o con los movimientos alternativos de la extremidad contraria (8).

El temblor parkinsoniano es un temblor de reposo con una frecuencia de 4-6 Hz, que desaparece con la acción y durante el sueño. Aparece en casi el 90% de los enfermos con EP y es el síntoma de inicio en alrededor del 60-75%. Este temblor de reposo puede afectar también a los labios, la mandíbula o la barbilla; sin embargo, no afecta a la cabeza, al cuello ni a la voz, a diferencia del temblor esencial (1).

### *1.3.2.3 Rigidez*

La rigidez consiste en un aumento del tono muscular continuo y uniforme, que afecta igualmente a los músculos agonistas y antagonistas (8). La rigidez se caracteriza por un aumento de la resistencia al movimiento pasivo que aparece en todo el rango del movimiento articular. Cuando hay temblor asociado se acompaña del fenómeno de rueda dentada. La rigidez es más frecuente en las articulaciones distales que en las proximales, y en éstas más que en las axiales. En ocasiones sólo se observa cuando se realizan movimientos voluntarios con la extremidad contralateral (1).

La rigidez puede provocar:

- a) Reducción de la amplitud de los movimientos: Como el balanceo de los brazos al caminar.
- b) Dificultad para girarse en la cama o incorporarse de una silla.
- c) Dolor y calambres en las extremidades y sensación de tensión en el cuello o la espalda.
- d) Disminución de la expresividad facial por la rigidez de la musculatura de la cara, dando lugar a una dificultad para sonreír o a un rostro serio o inexpresivo (1).

#### **1.3.2.4 Alteración de los reflejos posturales**

La pérdida de reflejos posturales y las caídas son una manifestación tardía en la EP (1). A medida que la enfermedad avanza, los pacientes parkinsonianos tienden a adoptar una postura encorvada, con una flexión del tronco hacia delante, o incluso lateralmente, lo que contribuye al desequilibrio. La alteración del equilibrio puede ocasionar inestabilidad y, por tanto, riesgo de caídas en situaciones de la vida cotidiana, como levantarse de una silla, realizar un movimiento brusco, un giro o caminar. La inestabilidad postural puede ser uno de los síntomas más incómodos de la enfermedad por el riesgo ya mencionado de caídas y lesiones que puede conllevar en los pacientes (1).

Otra causa de gran discapacidad y caídas, habitualmente también de aparición tardía, son los bloqueos de la marcha o congelaciones (*freezing*). Ocurren en alrededor de la mitad de los enfermos durante la evolución. Hay un bloqueo de la marcha, como si se hubieran quedado pegados los pies al suelo, aparece de forma súbita y suele durar menos de 10 s. Puede suceder al inicio de la marcha o bien durante ésta, en los giros, en lugares concurridos, al llegar a un objetivo, o al pasar por sitios estrechos, por ejemplo, la puerta de la consulta (1).

#### **1.3.3 Síntomas no motores**

Aunque mucho menos conocidos que los síntomas motores, los síntomas no motores son una parte muy importante de la enfermedad, ya que pueden llegar a provocar grandes interferencias en el día a día de los pacientes. Muchos de ellos, sin embargo, no se aprecian en los estadios tempranos de la enfermedad, que es cuando se suele realizar el diagnóstico (8).

### *1.3.3.1 Trastornos del sueño y de los sentidos*

Son altamente frecuentes en esta enfermedad ya que un tercio de los pacientes presentan insomnio. También pueden tener sueños muy vívidos, somnolencia diurna o alteración del ciclo vigilia-sueño (2). Uno de los hallazgos más interesantes es el trastorno de conducta del sueño REM, que aparece en un tercio de los enfermos con EP y que puede ser un marcador presintomático de la enfermedad. Algunos de los síntomas sensoriales son los trastornos del olfato, el dolor, las parestesias y la acatisia. La hipoosmia puede ser también un marcador presintomático de EP (1).

### *1.3.3.2 Pensamiento y memoria*

Los pacientes con EP pueden presentar lentitud en el pensamiento o cambios en su razonamiento, memoria o concentración, y algunos pacientes con EP desarrollarán deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo asociado al párkinson es diferente a la enfermedad de Alzheimer, afectando a distintas áreas como son las funciones ejecutivas (abstracción, planificación de un objetivo), la atención y la función visuoespacial (dificultad para medir las distancias) más que a la memoria (1).

### *1.3.3.3 Trastornos neuropsiquiátricos*

Los trastornos neuropsiquiátricos más característicos en los pacientes con EP son:

- a) Alteraciones del estado de ánimo como depresión, ansiedad y apatía.
- b) Alucinaciones e ideas delirantes, como alucinaciones visuales y delirio de celos o de perjuicio.
- c) Trastornos del control de impulsos: hipersexualidad, ludopatía, compras compulsivas o atracones, entre otros.

- d) Otros: *punding* (realizar una tarea o afición de forma adictiva) y síndrome de desregulación dopaminérgica (tomar la medicación antiparkinsoniana de forma compulsiva) (1).

#### 1.3.3.4 Otros

Otras alteraciones, como la disfagia, la pérdida de movimientos sacádicos en el plano vertical, la disfunción eréctil, la hipotensión ortostática o los trastornos de la micción, pueden formar parte de la EP, pero nunca al comienzo. Al evaluar un síndrome parkinsoniano con alguno de estos problemas se debe pensar en un diagnóstico distinto al de EP (1).

#### 1.3.4 Técnicas diagnósticas

Las técnicas de imagen cerebrales se utilizan como un complemento en el establecimiento y el seguimiento de la patología cerebral. La tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT) se utiliza para establecer las alteraciones en la captación de dopamina, pero no puede diferenciar EP de la atrofia multisistémica, la parálisis supranuclear progresiva o la degeneración corticobasal. La resonancia magnética (RM) puede ser utilizada para diferenciar EP, pero su uso no está ampliamente aceptado. Del mismo modo, la ecografía transcraneal y la tomografía por emisión de positrones (PET) son otras opciones diagnósticas, pero esta última es una opción cara y muy limitada. Actualmente, la identificación temprana de esta enfermedad sigue siendo un reto (10).

El diagnóstico definitivo de la EP es anatomopatológico, pues no hay ningún otro marcador diagnóstico específico de la enfermedad. En la práctica clínica, el diagnóstico se sustenta en la presencia de los síntomas cardinales de la enfermedad, la ausencia de signos atípicos y la buena respuesta al tratamiento dopaminérgico. En cualquier caso, aplicando estos criterios u otros, hay un 10-20% de errores diagnósticos clínicos

cuando se comparan con el diagnóstico anatomopatológico. Diferenciar la EP de otros síndromes rígido-acinéticos es un reto para el clínico en las etapas iniciales de estas enfermedades porque puede haber un considerable solapamiento en las formas de presentación (1).

#### 1.4 Tratamiento de la EP

El manejo médico de la EP se basa en compensar el agotamiento de las catecolaminas que se produce debido a una pérdida de las células productoras de dopamina en la sustancia negra. Se intenta compensar el agotamiento de estos neurotransmisores a través de la entrega de dopamina adicional o estimulando directamente las neuronas estriatales postsinápticas. Un tratamiento con medicamentos que contengan dopamina sería ineficaz porque la dopamina administrada desde fuera no llega directamente al cerebro ni alcanza el lugar donde debe hacer efecto, porque no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Por esta razón, para el tratamiento del Parkinson en lugar de dopamina se administra su sustancia precursora, la levodopa (Figura 4) (11).

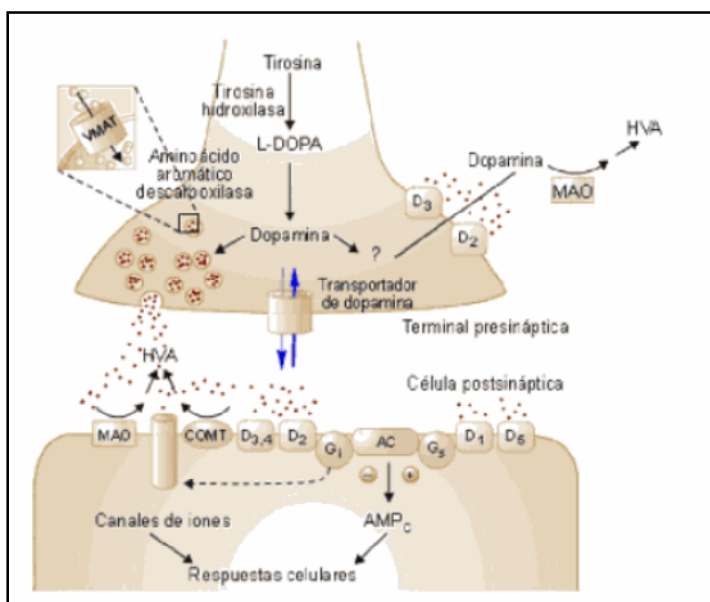


Figura 4: Esquema de una sinapsis dopaminérgica. La DA, una vez sintetizada, es incorporada a las vesículas a través del transportador VMAT2. La liberación de DA se produce por la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular, a través de canales de

$\text{Ca}^{2+}$  voltaje dependientes activados por la llegada de un potencial de acción, que promueve la unión de las vesículas a la membrana externa. La DA una vez liberada, puede actuar en los receptores pre o post- sinápticos. El transportador de DA produce una rápida internalización de la DA que, una vez recaptada, es degradada por la MAO al metabolito ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC). El DOPAC puede ser convertido a HVA por acción de la COMT (12).

Las diferentes estrategias de tratamiento se basarían en:

- a) Administración de levodopa.
- b) Administración de agonistas dopaminérgicos.
- c) Inhibición del metabolismo de la dopamina.
- d) Aumento de la liberación de dopamina.

Además, en el tratamiento de la EP se puede disminuir el tono colinérgico a través de los antagonistas muscarínicos (8).

El diagnóstico exacto y la evaluación individualizada de los riesgos y los beneficios de los medicamentos antiparkinsonianos disponibles, así como las características clínicas y la fase de la enfermedad, deben guiar el tratamiento para los pacientes con EP. La levodopa todavía sigue siendo el *gold* estándar para el tratamiento de los síntomas motores de la EP pero los agonistas de la dopamina (AD), los inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT) también se han desarrollado con el fin de mejorar los resultados motores y disminuir el riesgo de las complicaciones motoras inducidas por levodopa (13).

### 1.4.1 Levodopa

Cuarenta años después de su introducción, la levodopa sigue siendo el tratamiento más eficaz y el más utilizado para la EP. Sin embargo, el tratamiento con levodopa oral a largo plazo se ve complicado por la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias, debido principalmente a la estimulación pulsátil de los receptores de la dopamina (14, 15). Durante la década de 1980 a 1990 surgieron datos preocupantes con respecto al potencial que presentaba la levodopa al acelerar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, las preocupaciones planteadas en relación con este aminoácido permanece completamente sin probar a día de hoy (11).

La levodopa es el fármaco más eficaz para el alivio de los síntomas de la EP. La bradicinesia y rigidez mejoran sustancialmente en torno al 80% de los pacientes (16). Dos importantes estudios publicados a mediados de los años 80 proporcionaron la primera evidencia clínica de que la entrega continua de levodopa a través de infusiones intravenosas se asocia con una mejora importante de las oscilaciones motoras en pacientes con EP avanzada (15). Además, es el fármaco más barato y aumenta la esperanza de vida de los pacientes con EP (17).

A pesar de su rentabilidad y facilidad de administración, el tratamiento con levodopa tiene algunas limitaciones importantes. Una limitación ineludible es el hecho de que se producen cambios en la respuesta a la levodopa durante la progresión de la EP. Como la enfermedad se hace más severa, la necesidad de tratamiento sintomático cada vez es mayor. Por lo tanto, tanto la dosis total como el número de dosis levodopa al día se incrementan en función de la progresión de la enfermedad. Como consecuencia de este aumento de dosis, aparecen las fluctuaciones motoras y las discinesias. En general se estima que la



eficacia de la levodopa va reduciéndose a partir de los 5 años de tratamiento (17).

#### 1.4.2 Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas de la dopamina (AD), se han desarrollado para hacer frente a las limitaciones de la terapia con levodopa. Los AD se utilizan frecuentemente en terapias iniciales de la EP en base a sus propiedades farmacocinéticas, pero fueron desarrollados inicialmente como un complemento de la levodopa para los pacientes con EP avanzada (18). El mecanismo de acción de estos agentes consiste en la estimulación directa de receptores de dopamina (D2) (11, 13). Debido a los problemas a largo plazo asociados con la levodopa, los AD en monoterapia se puede emplear en la enfermedad temprana como un tratamiento alternativo (16).

##### 1.4.2.1 AD ergóticos

A finales de 1980, los AD ergóticos (bromocriptina, pergolida, lisurida y cabergolina) ya contaban con una papel establecido como tratamiento co-adyuvante a la levodopa en la terapia avanzada de la EP debido a su capacidad para reducir "los períodos *off*", que es una fluctuación característica del tratamiento con levodopa, y, en muchos casos, permitir una reducción de la dosis de levodopa, y así conseguir una reducción de las discinesias.

La bromocriptina es el principio activo más antiguo de este grupo farmacológico aprobado para la terapia en pacientes con EP. Actualmente, rara vez se utiliza en el tratamiento de los síntomas de la EP.

Otro principio activo de este grupo farmacológico es la pergolida, que es un agonista de la dopamina que se absorbe rápidamente, alcanzando un pico máximo de concentración entre las 2 y 3 primeras

horas después de su administración. Este fármaco tiene una vida media de aproximadamente 21 horas (11).

A finales de 1990, los AD ergóticos ya habían sido en gran parte reemplazados por AD no ergóticos como ropinirol y pramipexol debido a informes existentes de reacciones adversas fibróticas, incluyendo daño valvular cardíaco causado por pergolida y bromocriptina (15).

#### *1.4.2.2 AD no ergóticos*

La práctica clínica actual utiliza casi exclusivamente los AD no ergóticos (pramipexol, ropinirol, rotigotina y piribedil) debido a las importantes reacciones adversas que producen los AD ergóticos. El inicio de la terapia de la EP con un AD oral o transdérmico está recomendado en muchas guías nacionales e internacionales como primera línea de tratamiento, particularmente para pacientes con menor edad de inicio de la enfermedad (13).

El pramipexol es un agonista de la dopamina de segunda generación con una vida media de 8 a 12 horas (11).

El ropinirol es un agonista de la dopamina no ergótico con una vida media de aproximadamente 6 horas. Este fármaco se absorbe rápidamente tras su administración oral. Los efectos secundarios más comunes son discinesias, náuseas, mareos y somnolencia (11).

Los estudios que utilizan ropinirol, pramipexol, cabergolina y pergolida han confirmado que la incidencia de las complicaciones motoras a los 2-5 años se reducen significativamente, incluso en aquellos pacientes que requieren tratamiento “de rescate” con levodopa tras el tratamiento inicial con AD en monoterapia (16).

La apomorfina es un agonista dopaminérgico soluble que se administra por vía subcutánea mediante un sistema compuesto por una jeringa o catéter especialmente diseñado, y es un tratamiento de rescate eficaz para los pacientes con complicaciones motoras difíciles de manejar. Las principales reacciones adversas descritas con su utilización son náuseas, hipotensión ortostática y somnolencia (11).

Los efectos adversos más comunes de los AD son náuseas, dolor de cabeza, edema de extremidades inferiores, alucinaciones, somnolencia durante el día e hipotensión ortostática. La ludopatía, las compras compulsivas y comportamientos sexuales anómalos se pueden presentar como una complicación de los AD y/o debido a la evolución de la enfermedad. Además, estudios recientes han encontrado que hasta el 13% de los pacientes tratados solo con AD o en combinación con levodopa van a desarrollar uno o más de los efectos descritos anteriormente (13).

### **1.4.3 Inhibidores del metabolismo de la dopamina**

#### **1.4.3.1 Inhibidores de la COMT**

La COMT es una enzima clave en el catabolismo periférico de la levodopa. La inhibición de la COMT aumenta los niveles plasmáticos de levodopa en un 26% (11). La adición de inhibidores de la COMT a la terapia con levodopa aumenta el suministro de la misma a través de la barrera hematoencefálica entre el 1 y el 10%. Esto se produce a expensas del desplazamiento periférico del metabolismo de la COMT, una enzima que se encuentra en el hígado, riñón y el intestino, así como en las neuronas del sistema nervioso central (SNC) y en la glía (16). Se debe considerar una posible reducción de la dosis total de levodopa con la adición de un inhibidor de la COMT, con el fin de prevenir la aparición de las discinesias. Dos inhibidores de la COMT que están comercializados actualmente en España son: tolcapona y entacapona (11).

#### 4.1.3.1.1 Tolcapona y entacapona

La tolcapona es un agente potente y clínicamente eficaz, pero su uso ha sido limitado debido a las reacciones adversas que produce. La tolcapona tiene un rápido inicio de acción, mostrando un beneficio terapéutico aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento. Si se administra como terapia adyuvante en pacientes en tratamiento con levodopa, la tolcapona mejora los síntomas de la enfermedad, disminuye la dosis de levodopa en un 30% y reduce el número de dosis de levodopa necesarios durante el día (11). Los efectos secundarios de la tolcapona incluyen diarrea, empeoramiento de la discinesia y elevación de las transaminasas. Se han dado tres casos de hepatitis fulminante en Europa, lo que ha dado lugar a la revisión de este medicamento. En los últimos años, se ha reintroducido como agente de segunda línea para pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con entacapona, pero con estrictos requisitos de vigilancia (16).

La entacapona ha mostrado un perfil más seguro de efectos adversos en comparación con la tolcapona, por lo que se considera un opción inicial más razonable como complemento de la terapia de levodopa (18).

#### *1.4.3.2 Inhibidores de la MAO-B*

Los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (MAO-B) se pueden utilizar como tratamiento de primera línea o como tratamiento adyuvante a la levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson. El bloqueo de la MAO-B retrasa el metabolismo de la dopamina, aumentando de este modo la concentración de este neurotransmisor en el cuerpo estriado (11). La dopamina es metabolizada tanto por la MAO-A como por la MAO-B, pero la MAO-B predomina en los ganglios basales, que representan el 80% de actividad (16).

#### 1.4.3.2.1 Selegilina y Rasagilina

La selegilina fue el primer inhibidor de la MAO-B desarrollado. Se puede utilizar tanto en monoterapia en la EP temprana o como terapia adyuvante para reducir las fluctuaciones motoras en pacientes con EP (16). Mientras que la tolerabilidad de los inhibidores de la MAO- B es en general muy buena, pueden aparecer efectos adversos en el tratamiento con selegilina (13). Los efectos secundarios son principalmente dopaminérgicos e incluyen náuseas, insomnio y discinesias. La hipotensión ortostática y el insomnio pueden estar relacionados con metabolitos de tipo anfetamínico (16). Este principio activo sufre un extenso metabolismo de primer paso y sólo tiene el 10% de biodisponibilidad (11).

En la década de 1990, la rasagilina, un inhibidor de la MAO –B con diferentes metabolitos que la selegilina, se desarrolló con éxito para la terapia de la EP. La buena tolerabilidad de la rasagilina y su facilidad de uso hacen de ella una opción atractiva para comenzar la terapia de la enfermedad, mientras que el uso de la selegilina ha sido en gran medida abandonado. La popularidad actual de la rasagilina también está relacionada con el hallazgo de que el fármaco tiene propiedades neuroprotectoras *in vitro* y fue el primer agente modificador de la enfermedad putativo que comenzó a ser probado en diseños aleatorizados de la EP (15).

La selegilina y la rasagilina pueden aumentar el riesgo de crisis hipertensivas si se utilizan en combinación con alimentos que contienen tiramina -por ejemplo queso fermentado- o medicamentos que contienen un grupo amina. En cuanto a las interacciones farmacológicas, la utilización de dosis superiores a las recomendadas supone un riesgo elevado de toxicidad para el SNC asociado a hiperpirexia y muerte con el uso de inhibidores de la MAO-B no selectivos en combinación con

antidepresivos tricíclicos. Mientras que el uso de rasagilina o selegilina en combinación con cualquier agente que aumenta los niveles de serotonina en el cerebro (especialmente antidepresivos tricíclicos, así como la serotonina, serotonina mixta y los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina) no está contraindicado. Por último, se recomienda precaución cuando un agente con propiedades serotoninérgicas se utiliza en combinación con los MAO-B inhibidores (19).

#### 1.4.4 Aumento de la liberación de dopamina

La amantadina es un ácido no competitivo, antagonista de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) (11). Los efectos neurotóxicos excesivos del glutamato han llevado a la hipótesis de que un antagonista del NMDA puede tener efectos antidiscinéticos y reducir la gravedad de las discinesias inducidas por la levodopa. Esta hipótesis ha sido apoyada por estudios en ratas y primates tratados con antagonistas del NMDA. La amantadina, un antagonista del receptor de NMDA, ha sido estudiado como tratamiento adyuvante en pacientes tratados con levodopa para tratar las complicaciones motoras que experimentan, incluyendo discinesias, con el objetivo de reducir estos efectos sin empeorar los síntomas parkinsonianos (20). Los resultados de estos estudios indican que la amantadina puede ser eficaz en el tratamiento de los síntomas producidos por la levodopa en pacientes con EP. El tratamiento con amantadina dio como resultado una mejora de la discinesia y de los síntomas motores de la EP. Sin embargo, se necesitan más estudios para examinar los efectos a largo plazo (21).

#### 1.4.5 Fármacos anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos son los agentes terapéuticos más antiguos utilizados en la EP, que se remontan al año 1800. Inicialmente, se utilizaron fármacos como los alcaloides de belladona, incluyendo atropina y escopolamina, pero en la década de 1950, se desarrollaron formulaciones sintéticas cuyo mecanismo de acción consiste en el

bloqueo de los receptores muscarínicos, incluyendo benztropina, trihexifenidilo, prociclidina y biperideno. A principios de 1960, se comenzó a esclarecer que el déficit dopaminérgico daría lugar a un aumento de la actividad colinérgica estriatal, contribuyendo así al temblor y otros síntomas de la EP. Sorprendentemente, hay pocos ensayos clínicos acerca de estos fármacos y la mayoría de ellos se han llevado a cabo hace más de 30 años (22).

En la práctica clínica, el uso de estos fármacos está bastante limitado. Están asociados con una serie de efectos adversos, incluyendo la pérdida de memoria, confusión, alucinaciones, estreñimiento, síntomas urinarios, boca seca, sequedad de ojos y visión borrosa. Debido a que los fármacos anticolinérgicos son mal tolerados por los ancianos, se utilizan con más asiduidad en pacientes jóvenes con temblor predominante y distonía (22).

#### **1.4.6 Antagonistas de los receptores de la adenosina**

Actualmente, existe un nuevo enfoque de la terapia de la EP. Se busca un tratamiento neuroprotector para la EP y se puede lograr a través del uso de los antagonistas de los receptores A2A de la adenosina. La adenosina es una purina que media sus efectos a través de cuatro subtipos de receptores: A1, A2A, A2B, y A3. Los receptores A1 y A2A se encuentran en el cerebro junto con los receptores D2 de la dopamina. Los receptores D2 y A2A tienen efectos opuestos sobre la actividad de las neuronas del cuerpo estriado. Estos receptores han generado un interés significativo como posibles objetivos para el tratamiento no dopaminérgico de la EP. La focalización de la transmisión de la adenosina como terapia de la EP se ve reforzada por los datos epidemiológicos que sugieren que la cafeína (un antagonista del receptor de adenosina no selectivo) puede proteger las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra contra la degeneración en la EP (22).

## 1.5 Definición y clasificación de las reacciones adversas a medicamentos

Una Reacción Adversa a un Medicamento (RAM) es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. No solo incluye efectos nocivos e involuntarios derivados del uso autorizado de un medicamento en dosis normales, sino también relacionados con errores de medicación y usos al margen de los términos de la autorización de comercialización, incluidos el uso equivocado, la sobredosis y el abuso del medicamento (22).

Aunque habitualmente se utilicen como sinónimos, las reacciones adversas y los eventos adversos no son lo mismo. Un evento adverso es cualquier suceso indeseable experimentado por un paciente, independientemente de que se sospeche o no del medicamento administrado, mientras que una reacción adversa es cualquier suceso indeseable que ha sucedido con el paciente mientras estaba utilizando un medicamento y existe la sospecha de que es causado por el medicamento (23).

### 1.5.1 Clasificación de las RAM

Las RAM se clasifican en tipo A, B, C y D, en función de las principales características de las reacciones desencadenadas.

#### 1.5.1.1 Reacciones de tipo A

Las reacciones tipo A (“*augmented*”) son resultado de un aumento en la acción farmacológica del medicamento cuando se administra a la dosis terapéutica habitual. Son reacciones dosis-dependientes.

Algunos ejemplos de este tipo de RAM son:

- a) Hipotensión en pacientes tratados con antihipertensivos.
- b) Aparición de hipoglucemia en pacientes a tratamiento con insulina.



Las reacciones de tipo A también incluyen aquellos efectos que no están directamente relacionados con la acción farmacológica deseada del fármaco (por ejemplo, boca seca, que se asocia con los antidepresivos tricíclicos, sobreinfecciones por micobacterias en pacientes de artritis reumatoide controlados por infliximab).

En general, las reacciones de tipo A son predecibles, dosis-dependiente, tienen alta morbilidad y baja mortalidad y responden a una reducción de la dosis (23).

#### **1.5.1.2 Reacciones de tipo B**

Las reacciones de tipo B (“*bizarre*”) son reacciones que no se esperan de las conocidas acciones farmacológicas del fármaco.

Son ejemplos de este tipo de reacciones:

- a) Anafilaxia con penicilina.
- b) Erupciones cutáneas con antibióticos.

Las reacciones de tipo B son impredecibles, raramente son dosis-dependiente, tienen baja morbilidad y elevada mortalidad y responden a la retirada del fármaco (23).

#### **1.5.1.3 Reacciones adversas de tipo C**

Las reacciones de tipo C (“*Chronic*”) son reacciones tras una exposición prolongada a un fármaco, meses o años, es decir, en tratamientos crónicos. Un ejemplo sería la nefropatía derivada del consumo de analgésicos (19).

#### **1.5.1.4 Reacciones adversas de tipo D**

Las reacciones de tipo D (“*Delayed*”) son reacciones que ocurren después de la exposición al fármaco. Pueden surgir después de una exposición ocasional o continua. Existen dos tipos de reacciones tipo D:

- a) Las que producen carcinogénesis: Como la utilización de los anticonceptivos orales.

- b) Las que producen teratogénesis: Como la utilización de talidomida durante el embarazo (19).

### 1.6 Cuidados multidisciplinarios en el paciente con EP: El papel de la enfermería

La EP es una causa frecuente de discapacidad en general, y de forma más importante en los ancianos. El tratamiento farmacológico puede llegar a ser bastante efectivo en los primeros estadios pero, debido a la inevitable progresión de la enfermedad, la mayoría de los enfermos llega a presentar algún grado de dependencia pese a optimizar la terapia farmacológica.

Hay también cierta reticencia a emplear los fármacos en las dosis necesarias debido a los efectos secundarios que ocasionan, más frecuentes y graves en el paciente de edad avanzada.

La terapia rehabilitadora debe adecuarse a la discapacidad y a las necesidades del paciente. Es importante especificar en qué ámbito asistencial se realizará el tratamiento para lograr las metas marcadas y asegurar la continuidad asistencial (5).

Los pacientes EP avanzada requieren para su atención la participación de un equipo multidisciplinario, especialmente en las últimas etapas de la enfermedad. Las complicaciones motoras debido a la medicación, y la progresión de la enfermedad, junto con las complicaciones no motoras, añaden una gran complejidad a su gestión. El envejecimiento de la población aumentará la incidencia y la prevalencia de la enfermedad, creando así un problema de salud pública para el que tenemos que estar preparados (24).

Al analizar el problema desde un punto de vista epidemiológico y desde la perspectiva de salud pública, es necesario entender el contexto en el que surgen estos problemas. Nos enfrentamos al envejecimiento de la población debido a un aumento global de la vida esperanza de vida. Como consecuencia, se produce un aumento del número de pacientes que sufren la EP y que pueden tener otras patologías subyacentes. Estos

pacientes, por lo tanto, requieren la intervención de un equipo médico complejo, profesionales de enfermería, cuidadores y centros de enseñanza superior para proporcionar el apoyo que necesario, lo que a su vez representa una carga significativa para la sanidad pública (24).

### 1.6.1 Fisioterapia

El objetivo principal de la fisioterapia es maximizar la capacidad funcional y minimizar las complicaciones secundarias mediante la rehabilitación del movimiento en un contexto global de educación y apoyo al paciente. La rehabilitación en los enfermos de Parkinson debe de realizarse dentro de un equipo multidisciplinar con el esfuerzo común de todos los profesionales implicados.

El modelo ideal de evaluación del grado de afectación de la capacidad funcional debe incluir aspectos funcionales con referencia al inicio, la secuencia, la coordinación y la calidad del movimiento, la postura, el equilibrio y el tono muscular subyacente. Hay escalas validadas que sirven como referencia y orientación para conocer la afectación del paciente. Entre las más utilizadas se encuentran: *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) o la Escala de Webster, y escalas para valorar el equilibrio y la marcha, como la Escala de Tinetti.

En la fase inicial de la enfermedad, las metas deben estar dirigidas a sobrellevar el impacto del diagnóstico, educar al paciente, promover un estilo de vida saludable y buenos hábitos en relación con la postura y el ejercicio regular. El énfasis principal debe ir enfocado a intentar retrasar el grado de empeoramiento y mantener una función normal.

A medida que la enfermedad progresa, la estrategia terapéutica debe modificarse y dirigirse hacia un aspecto más compensador que corrector de los déficits. En esta etapa desempeña un papel más

importante la integración con otras disciplinas, especialmente en lo que se refiere a ayudas técnicas con la terapia ocupacional. Puede ser necesario realizar el tratamiento rehabilitador en el propio domicilio del paciente (5).

### 1.6.2 Derivación al terapeuta ocupacional

El objetivo de la terapia ocupacional es desarrollar estrategias que permitan a los enfermos desenvolverse con toda la autonomía posible en la vida diaria en las actividades de cuidados personales, laborales y recreativas durante el mayor tiempo posible. Las actividades de la vida diaria deben ser evaluadas para así poder aplicar estrategias de movimiento y maximizar la independencia funcional y la calidad de vida (5).

### 1.6.3 Derivación al Logopeda

Hay una alta prevalencia, en torno a un 70%, de trastorno del habla en los pacientes con EP, el cual aparece de forma temprana y genera un problema de comunicación importante para el enfermo y su entorno. También se detectan tardíamente alteraciones de la deglución hasta en un 15-50% de los enfermos de Parkinson. Pese a ello, menos de un 5% de estos pacientes es valorado por un logopeda en el curso de la enfermedad (5).

#### 1.6.3.1 *Valoración de la disfagia*

La disfagia orofaríngea es un síntoma frecuente en la enfermedad de Parkinson, con una prevalencia del 30-45%. Aparece en estadios tardíos de la enfermedad y puede afectar a las 3 fases de la deglución. Es consecuencia del temblor lingual, junto con un retraso en el inicio del reflejo deglutorio.

Para realizar una adecuada valoración de la disfagia se debe llevar a cabo una anamnesis completa con exploración de la movilidad orofacial, con un especial énfasis en los reflejos palatino, nauseoso y tusígeno (5).

#### **1.6.3.2 Tratamiento de la disfagia**

El objetivo del tratamiento de la disfagia orofaríngea es el mantenimiento de la vía oral mientras sea posible mantener el estado nutricional y evitar las complicaciones respiratorias. Si la disfagia no impide la alimentación oral y no hay riesgo de aspiración, está indicada la terapia deglutoria. La terapia deglutoria comprende estrategias de incremento sensorial, como modificaciones dietéticas (disminuir el volumen e incrementar la viscosidad), maniobras posturales (flexión cervical) y técnicas facilitadoras, como la maniobra supraglótica. Su utilización precisa que el paciente mantenga una mínima capacidad cognitiva. En los pacientes con afectación más grave que no es posible tratar mediante rehabilitación, puede llegar a ser necesaria la colocación de una gastrostomía endoscópica percutánea (5).

#### **1.6.4 Educación del paciente y del cuidador**

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente. Como enfermedad crónica que es, presenta diferentes etapas, desde el diagnóstico hasta fases avanzadas, con períodos de mejoría y recaídas. Se ha observado que las personas con enfermedades crónicas necesitan información sobre sus problemas de salud y las diferentes estrategias terapéuticas. De ahí la importancia de articular programas educativos para los enfermos de Parkinson.

Una iniciativa que avala la eficacia de los programas educativos en la EP es el estudio PROPATH (*The Health Promotion Program*) publicado a mediados de la década de 1990. Fue diseñado para potenciar la confianza en el estado de salud y en él se ofrecen información y apoyo,

se promueve el ejercicio para mejorar la función física, se trabaja de forma conjunta con el médico responsable para optimizar tratamiento y se asegura el cumplimiento terapéutico. Concluían los autores que un programa educativo de “bajo coste”, complementario al tratamiento farmacológico, mejoraba la calidad de vida, favorecía la realización de ejercicio, disminuía los efectos secundarios de la medicación y mantenía la estabilidad en la puntuación en diferentes escalas de valoración de síntomas de la EP.

Dentro de los programas educativos dirigidos a los enfermos de Parkinson se encuentra el realizado por el consorcio EduPark. Este consorcio está formado por varios países europeos que han elaborado un manual en forma de fichas prácticas con el propósito de ofrecer herramientas, tanto a los profesionales que trabajan con pacientes de Parkinson como a los propios enfermos (5).

#### 1.6.5 El consejo psicosocial

Hay pocos estudios que hayan valorado la eficacia del apoyo psicológico en los pacientes con enfermedad de Parkinson y sus cuidadores, pese al impacto psicológico que causa esta enfermedad crónica. En un estudio no aleatorizado en el que se evaluaba el impacto de una intervención psicológica en el paciente y su cuidador que incidía sobre el tratamiento del estrés, el desarrollo de habilidades para la atención a las dificultades en el ámbito social, métodos para aumentar la actividad, la iniciativa y la independencia, y cambios de actitudes frente a la enfermedad, se observó el efecto positivo de la intervención no sólo sobre el enfermo, sino también sobre el cuidador (5). Pese a la falta de evidencia clínica, la tendencia es recomendar la valoración de la esfera psicológica en los enfermos de Parkinson mediante la realización de un adecuado seguimiento (5).

Tiene gran importancia el papel de enfermería en el seguimiento del paciente con EP, valorando la mejoría o el empeoramiento de los síntomas y si se ha conseguido una mejoría en la independencia del paciente para la realización de las actividades de la vida diaria con las terapias mencionadas anteriormente.

## **2. Formulación de la pregunta de estudio**

Como hemos visto en la introducción, la EP es la segunda patología neurodegenerativa más frecuente después del Alzheimer y, teniendo en cuenta que nos encontramos ante un notable aumento de la esperanza de vida, su incidencia y prevalencia aumentará con el paso del tiempo.

En las últimas décadas se han producido importantes avances en el conocimiento de esta patología y se han desarrollado nuevos recursos terapéuticos, lo que ha aumentado la complejidad de su manejo, haciendo necesario una especial competencia y dedicación de los profesionales implicados, entre los que destaca el mundo de la enfermería.

La levodopa es el tratamiento por excelencia de la enfermedad de Parkinson y el uso de la amantadina cada día está más generalizado. En general, son fármacos seguros pero pueden presentar reacciones adversas importantes que pueden afectar a la capacidad del individuo para desenvolverse con normalidad en su vida diaria. Aunque los facultativos son los encargados de prescribir la medicación que deben recibir los pacientes, el personal de enfermería es el encargado de administrarlo, por lo que, es de vital importancia conocer las reacciones adversas derivadas de la administración de los mismos. Es decir, el personal de enfermería es el que tiene acceso prioritario para poder prevenir, detectar y, en su caso, poder actuar ante las reacciones adversas.

Por lo tanto, las preguntas que intentaremos resolver en la realización del presente trabajo son:

- a) ¿Cuáles son las principales reacciones adversas a la Levodopa descritas durante el tratamiento de la EP?
- b) ¿Cuáles son las principales reacciones adversas a la Amantadina descritas durante el tratamiento de la EP?

### 3. Metodología

Para poder responder a las dos preguntas planteadas en este estudio, es decir, para conocer las reacciones adversas de la levodopa y amantadina durante el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos.

#### 3.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Con el fin de localizar información científica sobre el tema del estudio, hemos realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de ámbito sanitario: Cochrane, Pubmed, Embase, Cinahl y Scopus. Dicha búsqueda se ha realizado de Enero a Marzo de 2014.

##### 3.1.1 Criterios de selección de los estudios

Los criterios de selección de los artículos en este trabajo son:

- **Tipos de estudios:** Se han incluido ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis y guías clínicas.
- **Años:** Se limitó la búsqueda a los trabajos publicados desde 2009 hasta Marzo de 2014 con el objetivo de revisar la literatura científica más actual en relación al tema del estudio.



- **Idiomas:** Los idiomas seleccionados han sido inglés, español y francés.

### 3.1.2 Búsqueda bibliográfica

A continuación, se muestran los resultados de las búsquedas bibliográficas en las bases de datos seleccionadas.

#### 3.1.2.1 *Cochrane Library Plus*

La Biblioteca Cochrane es el principal producto de la Colaboración Cochrane. Es una publicación electrónica que se actualiza cada tres meses. Se distribuye mediante suscripción anual en CD o a través de Internet. La Biblioteca Cochrane es una colección de bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otras áreas de la salud relacionadas con la información que alberga la Colaboración Cochrane.

En primer lugar, se ha realizado una búsqueda en la principal base de datos especializada en las revisiones sistemáticas (Cochrane).

Las palabras clave utilizadas han sido “Amantadine AND Levodopa\* AND adverse drug event\*”.

Se han localizado 16 resultados de los cuáles ninguno responde a la pregunta planteada en este estudio. Los estudios localizados no se centraban en las reacciones adversas descritas durante el tratamiento de la EP con levodopa y amantadina.

#### 3.1.2.2 *PubMed*

PubMed es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos Medline de citaciones y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Pubmed está gestionado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos como parte de Entrez, Medline tiene

alrededor de 4800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad.

Las palabras clave utilizadas han sido "Amantadine"[Mesh]) AND "Levodopa" [Mesh] AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh].

Se han marcado los siguientes límites:

- **Tipos de artículos:** Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, meta-análisis y guías clínicas.
- **Idiomas:** Inglés, español y francés.
- Estudios en humanos.
- **Años:** 2009-2014

El resultado ha sido la obtención de 12 artículos. Se han seleccionado 3 de ellos, ya que los restantes no se centraban en las reacciones adversas de la levodopa y de la amantadina en la EP.

**Tabla I: Artículos seleccionados tras la búsqueda en Pubmed**

<b>Autor</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Revista</b>	<b>Año</b>	<b>F.I.</b>
Elahi <i>et al</i> (21)	N-Methyl-D-Aspartate antagonist in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis.	Cannadian Journal of Neurological Sciences	2012	1.332
Wolf <i>et al</i> (25)	Long-term antidyskinetic efficacy Of Amantadine in Parkinson's Disease.	Movement Disorders	2010	4.558
Rascol <i>et al</i> (15)	Milestones in Parkinson's Disease Therapeutics.	Movement Disorders	2011	4.558

F.I: Factor de Impacto

### 3.1.2.3 Embase

Embase es una base de datos biomédica y farmacológica publicada para apoyar a los gestores de la información y de la farmacovigilancia en el cumplimiento de los requisitos reglamentarios de un medicamento autorizado. Embase, producida por Elsevier, contiene más de 28 millones de registros de más de 8.400 revistas publicadas desde 1947 hasta el presente.

Las palabras clave utilizadas han sido Amantadine\* AND Levodopa\* AND adverse drug event\*.

Los límites que se han establecido en la búsqueda han sido

- **Tipos de artículos:** Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, meta-análisis y guías clínicas.
- **Idiomas:** Inglés, español y francés.
- Estudios en humanos.
- **Años:** 2009-2014.

Se han obtenido 34 resultados. Se han seleccionado 12 artículos, pues los restantes se centraban en la EP en animales y en el tratamiento de otras patologías diferentes a la EP.

**Tabla II: Artículos seleccionados tras la búsqueda en Embase**

Autor	Título del artículo	Revista	Año	F.I
Jann <i>et al</i> (10)	Advanced strategies for treatment of Parkinson's disease: the role of early treatment.	American Journal Of Management Care	2011	-

Tabla II (Continuación I): Artículos seleccionados tras la búsqueda en Embase

<b>Autor</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Revista</b>	<b>Año</b>	<b>F.I.</b>
Gershanik <i>et al</i> (24)	Clinical problems in late-stage Parkinson's disease.	Journal Neurology	2010	3.578
Macphee <i>et al</i> (16)	Parkinson's disease treatment and non-motor features.	Clinical Gerontology	2012	2.676
Cenci <i>et al</i> (17)	Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease.	CNS Neurological Disorders Drug Targets	2011	4.826
Simuni <i>et al</i> (19)	Treatment of early Parkinson's disease: Part 1.	European Neurology	2009	1.500
Maranis <i>et al</i> (18)	Treatment of motor symptoms in advanced Parkinson's disease: A practical approach.	Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.	2011	3.552
Goole <i>et al</i> (26)	Levodopa delivery systems for the treatment of Parkinson's disease: an overview.	International Journal of Pharmaceutics.	2009	3.458

**Tabla II (Continuación II): Artículos seleccionados tras la búsqueda en Embase**

<b>Autor</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Revista</b>	<b>Año</b>	<b>F.I.</b>
Schwartz <i>et al</i> (27)	An approach to the continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease.	Israel Medical Association Journal	2012	0.978
Schapiraa <i>et al</i> (28)	Levodopa in the treatment of Parkinson's Disease.	European Journal of Neurology.	2009	4.162
Chaná <i>et al</i> (29)	Avances en el tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson.	Parkinsonism & related disorders.	2009	3.274
Ahlskog <i>et al</i> (30)	Cheaper, Simpler, and Better: Tips for Treating Seniors with Parkinson Disease.	Mayo Clinic	2011	5.638
Menéndez Guisasola <i>et al</i> (31)	Estimulación dopaminérgica continua: opciones terapéuticas actuales.	Revista Española de Trastornos del Movimiento	2010	-

F.I: Factor de Impacto. -: Revista no indexada en la *Journal Citation Report* (JCR)

### **3.1.2.4 Cinahl**

Cinahl es una base de datos que contiene el índice de 2.928 publicaciones especializadas en materias de enfermería y otras disciplinas afines. Cuenta con más de 1.000.000 de registros que se remontan hasta el año 1981 y ofrece la cobertura completa de revistas de enfermería y publicaciones especializadas en inglés de la *National*

*League for Nursing* y la *American Nurses' Association*, abarcando las áreas de enfermería, biomedicina, biblioteconomía en ciencias de la salud, medicina alternativa/complementaria, información de salud para el público en general y 17 disciplinas afines de la salud.

Las palabras clave utilizadas han sido Amantadine\* AND Levodopa\* adverse drug event\*

Los límites que se han establecido han sido:

- **Tipos de artículos:** Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica y meta-análisis.
- **Idiomas:** Inglés, español y francés.
- Estudios en humanos.
- **Años:** 2009-2014.

Se han obtenido 37 resultados, de los cuales se han seleccionado 3 artículos. Los artículos restantes no se centraban en la EP en humanos ni en las reacciones adversas al tratamiento con levodopa y amantadina.

**Tabla III: Artículos seleccionados tras la búsqueda en Cinahl**

Autor	Título del artículo	Revista	Año	F.I.
Thomas <i>et al</i> (32)	Pathological gambling in Parkinson's disease is reduced by Amantadine	Annals of Neurology	2010	11.193
Stacy <i>et al</i> (11)	Medical Treatment of Parkinson Disease	Neurologic Clinics	2009	1.342
Gottwald <i>et al</i> (20)	Therapies for dopaminergic-induced dyskinesias in Parkinson disease	Annals of Neurology	2011	11.193

F.I.: Factor de Impacto

### 3.1.2.5 Scopus

Scopus es una base de datos de referencias bibliográficas y citas de la empresa Elsevier. Es accesible vía web para los suscriptores. Scopus proporciona una visión general completa de la producción mundial de investigación en los campos de la Ciencia, la Tecnología, la Medicina, las Ciencias Sociales y Artes y Humanidades.

Las palabras clave utilizadas han sido Amantadine AND Levodopa AND adverse drug event.

Se han establecido los siguientes límites:

- **Tipos de artículos:** Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica y meta-análisis.
- **Idiomas:** Inglés, español y francés.
- Estudios en humanos.
- **Años:** 2009-2014

Se han obtenido 108 resultados, de los cuales se han seleccionado sólo 7 artículos, pues el contenido de los artículos restantes no estaba relacionado con las reacciones adversas a la levodopa y a la amantadina en el tratamiento de la EP.

**Tabla IV: Artículos seleccionados tras la búsqueda en Scopus**

<b>Autor</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Revista</b>	<b>Año</b>	<b>F.I</b>
Sprenger <i>et al</i> (13)	Management of motor and non-motor symptoms in parkinson's disease	CNS Drugs	2013	4.826
Pilleri <i>et al</i> (14)	Is there room for new non-dopaminergic treatments in Parkinson's disease?	Journal of Neural Transmission	2013	3.052
Poulopoulos <i>et al</i> (33)	Carbidopa/levodopa/enta capone: The evidence for its place in the treatment of Parkinson's disease	Core Evidence	2010	-

Tabla IV (Continuación I): Artículos seleccionados tras la búsqueda en Scopus

Autor	Título del artículo	Revista	Año	F.I.
Smith <i>et al</i> (22)	Parkinson's disease therapeutics: New developments and challenges since the introduction of levodopa	Neuropsychopharmacology	2012	3.374
Harris <i>et al</i> (7)	Fisiopatología y manifestaciones bucales de la enfermedad de Parkinson: Una revisión actualizada.	Avances en odontoestomatología	2013	-
Urrutia <i>et al</i> (9)	Enfermedad de Parkinson: Tratamiento farmacológico de los síntomas motores.	Memoriza	2009	-
Stacy <i>et al</i> (34)	Medical treatment of Parkinson Disease	Neurologic Clinics	2009	1.342

F.I.: Factor de Impacto. -: revista no indexada en la JCR

### 3.1.3 Otras fuentes de información

Para realizar una búsqueda completa de las reacciones adversas de la levodopa y la amantadina también se han revisado las fichas técnicas de estos medicamentos a través de la aplicación del centro de información de medicamentos *on line* (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

## 4. Resultados

En este apartado se revisarán los artículos seleccionados para realizar una síntesis de las reacciones adversas a la levodopa y a la amantadina. Los artículos seleccionados se tratan de 21 ensayos clínicos, 2 meta-análisis y 2 revisiones sistemáticas.



## 4.1 Levodopa

### 4.1.2 Fisiopatología de las complicaciones motoras

Poco después de la introducción de la levodopa en el tratamiento de la EP en la década de 1970, se hizo evidente que el tratamiento crónico con este agente se asoció con el desarrollo de complicaciones motoras como fluctuaciones, y además se mostró que se produce una subida y una bajada de los niveles plasmáticos de levodopa al administrar dosis del fármaco (efecto *wearing-off*). (15). Aunque la mayoría de los pacientes siempre tienen una buena respuesta inicial a la levodopa (el "período de luna de miel" o fase de mantenimiento), en el 50% de los pacientes se producen complicaciones en los 5 primeros años de tratamiento (10, 16). Al mismo tiempo, la mayoría de los pacientes que presentan estas fluctuaciones motoras también van desarrollando varios tipos de movimientos involuntarios inducidos por la levodopa, lo que se conoce como períodos "on", y distonía dolorosa, distal de los miembros inferiores, que complican los períodos "off". Los períodos "on" se corresponden con períodos en los que la medicación está haciendo efecto y los períodos "off" se corresponden con períodos en los que la medicación no produce su efecto en el paciente (15). Las discinesias se desarrollan en el 10% de los pacientes en el primer año de la terapia con levodopa y en el 75% de los pacientes a los 6 años de iniciada la terapia (26). Esta tasa es mucho mayor en los pacientes jóvenes: el 70% de estos desarrollarán discinesias dentro de los 3 años posteriores al inicio del tratamiento con levodopa. Las discinesias pueden ocurrir en el momento de máximo beneficio clínico y durante la concentración máxima de las dosis de levodopa (discinesias de pico) o aparecer al comienzo y desaparecer con el efecto de la levodopa (discinesias bifásicas). Las complicaciones motoras pueden ser una fuente importante de discapacidad para algunos pacientes que sufren discapacidad motora severa (28).

Además de las discinesias, la súbita reaparición de los síntomas parkinsonianos durante los episodios asintomáticos se puede observar en las últimas etapas del tratamiento. A medida que evoluciona la EP, el cerebro pierde su capacidad para regular la función de la dopamina. Por consiguiente, una respuesta de larga duración a una única dosis de levodopa es gradualmente reemplazada por una disminución del efecto y la necesidad de dosis más altas de medicación. Este efecto de "on-off" comprende un estado "on" cuando el paciente tiene una buena respuesta a la levodopa y un período "off" que se caracteriza por una pérdida repentina de beneficio cuando el nivel plasmático del fármaco se reduce. Por lo general, un fenómeno "wearing off" se puede definir o estar presente cuando una dosis adecuada de levodopa no presenta actividad farmacológica en un período mayor de 4 horas. Sin embargo, en etapas avanzadas de la enfermedad, la duración de la respuesta "on" cada vez es más corta (26).

Más de 30 años después de que se describieran las principales complicaciones motoras relacionadas con la levodopa, se sigue sin entender completamente el mecanismo fisiopatológico por el cual se producen (15). Sin embargo, recientes pruebas clínicas sostienen que los cambios fisiopatológicos en la vías de la dopamina en los ganglios basales, probablemente debido a cantidad de levodopa extracelular, podría ser la clave de este proceso. Estos cambios incluyen la pérdida de neuronas presinápticas dopaminérgicas, los cambios en la respuesta de los receptores postsinápticos y los cambios en la farmacocinética y el metabolismo farmacodinámico extracelular de la levodopa. Por otra parte, los cambios en la función de amortiguamiento de los receptores de la dopamina, la estimulación pulsátil de los receptores de la dopamina por parte de agentes de acción corta y el grado de denervación estriatal podrían ser responsables de las fluctuaciones motoras (27,28).

Debemos recordar que los síntomas de la EP se producen como resultado de la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Estas neuronas normalmente sintetizan la dopamina a partir del aminoácido esencial, tirosina. La conversión de tirosina a la levodopa se ve facilitada por la enzima tirosina-hidroxilasa. La levodopa, si proviene del metabolismo celular de la tirosina o de la suplementación oral, se convierte en dopamina por la enzima dopa-descarboxilasa. La levodopa se absorbe competitivamente por medio de una proteína transportadora en el intestino delgado, por lo que el retraso o un errático vaciamiento gástrico pueden causar una alteración en las dosis de levodopa o producir un inicio lento del efecto. Además, la dosificación de levodopa se puede ver alterada durante una comida con alto contenido proteico, ya que se puede reducir la transferencia de la misma. Como resultado de la acción de la dopa-descarboxilasa periférica, menos del 1% de la levodopa administrada se convierte en realidad en dopamina en el cerebro, lo que conduce a la activación de la área postrema, y puede causar náuseas, vómitos y, en raras ocasiones, una arritmia cardíaca (11).

#### 4.1.3 Ensayos clínicos que recogen complicaciones motoras en el tratamiento con levodopa

A pesar de los beneficios obvios que produce la levodopa en los síntomas motores de la EP, este fármaco puede producir efectos secundarios importantes que, en general, aparecerán después de varios años de uso crónico (22). A continuación se resumen diversos ensayos clínicos y revisiones que muestran la aparición de complicaciones motoras en el transcurso del tratamiento con levodopa.

El estudio ELLDOPA, un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, de 42 semanas de duración, se realizó con el fin de comparar la efectividad y la seguridad de la levodopa con el placebo. Se incluyeron en el estudio pacientes con EP temprana. Los pacientes fueron asignados al azar en tres grupos: uno recibiría tratamiento con placebo, otro recibiría

una dosis de levodopa de 150 mg/día y el último estaría tratado con una dosis de levodopa de 600 mg/día. La dosis más alta de levodopa fue la más eficaz pero también dio como resultado una mayor incidencia de discinesias en comparación con el grupo placebo (16,5% frente a 3,3%). El grupo que recibió la dosis de 150 mg/día de levodopa experimentaron tasas de discinesia similares al grupo placebo (19).

El estudio ELLDOPA también demostró la relación dosis-respuesta de la efectividad de la levodopa en pacientes con EP precoz, pero también mostró que las complicaciones motoras fueron dosis-dependientes y podrían desarrollarse dentro de los 6 meses después del inicio del tratamiento con levodopa, apareciendo discinesias (30%) a dosis altas. La levodopa tiene una respuesta de larga duración en la enfermedad temprana que permite el control sintomático adecuado, con una pauta de dosificación de tres veces al día. Esta respuesta de larga duración es consecuencia de la capacidad del sistema nigroestriado de convertir la levodopa en dopamina, almacenándola en vesículas pre-sinápticas y liberándola como respuesta a estímulos fisiológicos. Sin embargo, como la enfermedad progresa, esta capacidad se va perdiendo. La conversión de levodopa en dopamina es cada vez más limitada. Esto conduce a una más corta, más impredecible e inadecuada respuesta. Estos efectos son la base para la aparición de los fenómenos “*wearing off*” (18).

El segundo estudio revisado en este apartado fue el estudio multicéntrico de Sydney acerca de la EP, que ha contribuido significativamente a la comprensión de los problemas y las complicaciones que sufren los pacientes en etapas avanzadas de la EP. Este estudio demostró que 15 años después de iniciada la enfermedad, las principales complicaciones que presentaban los pacientes se debían al tratamiento con levodopa. El 81% de los pacientes habían experimentado caídas y el 23% habían sufrido fracturas (24).

El siguiente meta-análisis analizado fue el publicado por “Stacy *et al*, 2009” en el que se analizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se randomizaron 361 pacientes con EP temprana con el fin de evaluar la posible eficacia de la levodopa para modificar la EP. Los pacientes se dividieron en 4 grupos: uno recibiría 150mg de levodopa diaria; el segundo recibiría 300mg de levodopa al día; el tercero recibiría 600mg de levodopa diaria; y el último estaría a tratamiento exclusivamente con placebo. La gravedad del parkinsonismo aumentó en el grupo placebo, lo que sugiere que la levodopa puede tener un efecto modificador de la enfermedad. Sin embargo, los sujetos que recibieron la dosis más alta de levodopa sufrieron significativamente más discinesia e hipertonía (11).

En el estudio CALM-PD que midió el efecto a largo plazo del inicio de pramipexol *versus* levodopa en etapa temprana de la EP, dio como resultado una frecuencia de 68,4% de complicaciones motoras en el grupo de levodopa *versus* un 50% en el grupo de pramipexol, mientras que la somnolencia fue mayor en el grupo de pramipexol. No hubo diferencias significativas en el control de síntomas y la calidad de vida (9).

El último artículo revisado en este apartado fue un meta-análisis en el que se analizaron un total de 10 ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de los AD *versus* la levodopa. En 6 de los ensayos clínicos, los pacientes que recibieron como tratamiento los AD eran significativamente más propensos a experimentar fenómenos de “*wearing-off*” y discinesias en comparación con los pacientes que recibieron levodopa (35).

#### 4.1.3.1 Otras reacciones adversas no motoras

A continuación, se van a detallar las complicaciones no motoras tras el tratamiento con levodopa.

En revisión realizada por “Chaná *et al*, 2009” (29), se evaluó la seguridad de la levodopa en el tratamiento de la EP. Los resultados sugieren que la intolerancia digestiva, la anorexia, las náuseas y los vómitos, suelen limitar la terapia y se deben de tener en cuenta las siguientes medidas, en los casos que fuera necesario:

- a) Usar levodopa con benserazida o si se usa la carbidopa, que completen 75 mg/día de ella.
- b) La administración de la levodopa con alimentos. Debe evaluarse la respuesta clínica por la potencial interacción con las proteínas de la dieta.
- c) La administración de la levodopa con bebidas gaseosas que contengan jengibre, un producto antiemético.
- d) Agregar domperidona 30 minutos antes de tomar la levodopa.
- e) En casos extremos se puede agregar carbidopa extra (29).

En el estudio ELLDOPA los efectos adversos fueron significativamente más frecuentes en el grupo que recibió dosis más altas de levodopa (en comparación con el grupo placebo) y las principales reacciones fueron náuseas (31,9% vs 13,3%), infección (6,6% frente a 1,1%), hipertensión (5,5% frente a 1,1%) y cefalea (13,2% frente a 3,3 %). Para el grupo que recibió 150 mg/día de levodopa, las náuseas (26,1% y 16,3%, respectivamente) y el dolor de cabeza (5,7% y 7,6%, respectivamente) aparecieron con mayor frecuencia que en el grupo placebo. El tratamiento con levodopa se asoció con una incidencia significativamente menor de fractura y dolor en las piernas en comparación con el placebo (19).

En el estudio publicado por “Stacy *et al*, 2009” los pacientes que recibieron levodopa sufrieron significativamente más infecciones, dolor de cabeza y náuseas en comparación con el grupo placebo (11).

Por último, en el estudio multicéntrico de Sydney el deterioro cognitivo se encontró presente en el 84% de los pacientes. El 50% de los mismos informó haber experimentado alucinaciones y depresión, y el 35% había experimentado síntomas de hipotensión postural (24).

#### 4.1.2 Asociación de Carbidopa y Levodopa y sus reacciones adversas

El advenimiento de la carbidopa/levodopa hace casi 4 décadas se asoció a un notable incremento de la longevidad, documentado en varios estudios en diferentes cohortes. La carbidopa/levodopa es a menudo un tratamiento beneficioso durante los años iniciales de la EP, con una respuesta muy estable. A lo largo de los años, la respuesta se vuelve menos estable y completa, además de que a menudo se caracteriza por la aparición de discinesias (30).

Como ya se ha comentado, la levodopa se ha considerado la terapia estándar para la EP debido a su capacidad para controlar los síntomas, principalmente la disfunción motora. La levodopa se convierte en dopamina mediante la acción realizada por las enzimas del cuerpo estriado, con el fin de aumentar los niveles de dopamina en el cerebro y así conseguir paliar los síntomas motores de la EP. La carbidopa inhibe la descomposición periférica de la levodopa para mejorar la entrega de la misma al cerebro (10). Su adición a la levodopa desde la década de 1970 ha supuesto una disminución de la incidencia de efectos secundarios y un aumento de la disponibilidad de levodopa para el cerebro. Se consigue un aumento de la vida media de la levodopa de 60 a 90 minutos, permitiendo así reducir la dosis de la misma, logrando el mismo beneficio (33).

El Grupo de Estudio del Parkinson realizó un estudio en el que se comparaban los efectos de la levodopa administrada con carbidopa en varias dosis diarias (en comparación con el placebo) en un ensayo de 40

semanas, controlado, aleatorizado y doble ciego en 361 pacientes. Los pacientes se dividieron en tres grupos: a uno de ellos se les administró dosis de 150mg al día de levodopa junto con 600mg al día de carbidopa; al otro se le administró dosis de 600mg al día de levodopa y 150mg de carbidopa, y al último se les administró exclusivamente placebo. Los pacientes que recibieron la dosis de levodopa más alta, es decir, 150mg de carbidopa y 600mg de levodopa al día, experimentaron más discinesia, hipertensión, infección, dolor de cabeza y náuseas que los pacientes que recibieron placebo como tratamiento. Los resultados de estos estudios sugieren que los beneficios clínicos relacionados con la levodopa no se tradujeron en una mejora patológica de la enfermedad, sin embargo, la pérdida acelerada de las terminaciones nerviosas nigroestriatales quedó demostrada (10).

#### 4.1.3 Asociación de Carbidopa, Levodopa y Entacapona y sus reacciones adversas

Como ya hemos visto, la entacapona es un inhibidor de la COMT periférica. Su farmacocinética no se altera con la administración concomitante de levodopa/carbidopa, la edad, el género, la raza o la administración de dosis múltiples. Su tiempo para alcanzar la concentración máxima (t<sub>max</sub>) es de 2 horas con una vida media de 0,4 a 0,9 horas. Su biodisponibilidad es entre el 29% y el 46%. Cuando se administra junto con una dosis de levodopa/carbidopa, aumenta la vida media de la levodopa. Ruottinen y Rinne observaron que la adición de 200mg de entacapona a cada dosis de levodopa/carbidopa aumentó el tiempo "on" en 2,5 horas y se redujo en un 16% la dosis necesaria de levodopa al día (33).

El estudio realizado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de carbidopa/levodopa/entacapona en pacientes con EP se llevó a cabo por el Grupo SELECT-TC. El estudio realizado consistió en un ensayo clínico abierto, no controlado y de 4 semanas de



investigación. Se incluyeron en el estudio pacientes con EP que experimentaban fenómenos *wearing-off*, con o sin discinesia suave. Todos los pacientes estaban recibiendo una dosis estable de levodopa/carbidopa de liberación inmediata (25/100mg) durante al menos 1 mes antes de la entrada en el estudio. La tolerabilidad fue la variable principal estudiada y los puntos secundarios fueron el porcentaje de discinesia y el empeoramiento de la discinesia preexistente. La media de edad fue de 66 años y la media de duración de la enfermedad fue de 5,23 años. Uno de los grupos recibió dosis de levodopa/carbidopa de 25/100mg al día y el otro grupo fue tratado con dosis de 25/100mg al día de levodopa/carbidopa y dosis de 200mg al día de entacapona. El estudio concluye que la adición de 200mg de entacapona aumenta los períodos "on" de los pacientes y disminuye la cantidad de levodopa necesaria al día. El 8% de los pacientes interrumpieron el estudio, la mayoría debido a los efectos adversos, como náuseas, empeoramiento de los períodos "off", visión borrosa, dolor de cabeza, mareos y dolor en las articulaciones. La discinesia se desarrolló en el 8,5% de los sujetos sin historia de discinesia y se agravó en el 43,6% de las personas con discinesia preexistente. Todos los efectos adversos fueron leves y poco frecuentes, siendo las náuseas el efecto más frecuente (12,4%) (33).

En otro ensayo controlado, la carbidopa/levodopa/entacapona presenta una eficacia, seguridad y perfil de tolerabilidad favorables frente al grupo carbidopa/levodopa. Sin embargo, hubo una mayor incidencia de efectos secundarios dopaminérgicos en los pacientes que toman carbidopa/levodopa/entacapona en comparación con los que toman carbidopa/levodopa, siendo las náuseas el efecto más frecuente. Los efectos adversos fueron calificados como leves y fácilmente manejables en la mayoría de los casos. La tasa de abandono y la incidencia de efectos adversos parecen ser más frecuente en pacientes de mayor edad (33).

#### 4.1.4 Retraso de la administración de levodopa: levodopa intraduodenal

Dos importantes estudios publicados a mediados de los años 80 proporcionaron la primera evidencia clínica de que la administración continua de levodopa a través de infusiones intravenosas se asocia con una mejora de las oscilaciones motoras en pacientes con EP avanzada (15). Las primeras experiencias con levodopa mediante infusión intraduodenal se publicaron en 1986 (17). L-Dopa-Carbidopa Gel Intestinal (LCGI) es una combinación de levodopa (20mg/mL) y carbidopa (5mg/mL) constituido en un gel pseudoplástico que se administra a través de bombas de infusión. La terapia a corto plazo se puede lograr utilizando un catéter nasoduodenal, pero el tratamiento a largo plazo se logra mediante la introducción de un catéter duodenal. Los estudios controlados han demostrado que la terapia con LCGI produce una estabilización de las concentraciones plasmáticas de levodopa con una significativa reducción de las fluctuaciones motoras y los fenómenos “*wearing off*” (14,16).

En otro estudio realizado en Alemania, 13 pacientes tratados con LCGI experimentaron una reducción del 82 % de los fenómenos “*wearing off*”, mientras que los fenómenos “*wearing on*” aumentaron del 30% a 90%. Los efectos adversos de la terapia LCGI están relacionados principalmente con el método de infusión, incluyendo dislocación o la oclusión del catéter duodenal, fugas en el sistema, inflamación en la piel circundante del sitio de inserción y los problemas relacionados con el establecimiento de la sonda (PEG) (15, 17).

Los efectos secundarios graves en relación con la levodopa intraduodenal (úlceras, perforación intestinal, peritonitis, broncoaspiración, etc.) son poco frecuentes. No hay datos en los estudios de seguimiento a largo plazo de incremento de la mortalidad en relación con la levodopa intraduodenal. Los efectos adversos en relación con la levodopa

(somnolencia, cefalea, mareos, alucinaciones visuales, cuadros psicóticos, etc.) son similares a los observados con la levodopa oral. Las complicaciones relacionadas con el estoma y el dispositivo son frecuentes. Más de la mitad de los pacientes han presentado granulomas u otras complicaciones en el estoma, así como problemas con la sonda (migración a estómago, acodamientos, nudos, etc.). La recomendación es que cuando el paciente no presenta una buena respuesta hay que comprobar que el dispositivo está bien colocado mediante radiografía simple. En ocasiones habrá que recurrir a la endoscopia para solucionar problemas, pero otras veces la fluoroscopia en tiempo real puede ser útil (31).

#### 4.1.5 Ficha técnica

Para conocer las principales reacciones adversas de un fármaco se pueden consultar los ensayos clínicos y/o revisiones tal y como hemos visto hasta ahora. En estos artículos se describe en profundidad la aparición de reacciones adversas y se puede comparar la presencia de los mismos en los diferentes grupos de tratamiento. Sin embargo, para conocer la totalidad de reacciones adversas de los fármacos se debe consultar la ficha técnica de los mismos. Por este motivo a continuación se detallan las reacciones adversas recogidas en la ficha técnica de levodopa clasificadas en función del sistema fisiológico afectado y en función de la frecuencia de las mismas.

**Tabla V: Reacciones adversas de la levodopa recogidas en la ficha técnica**

<b>Sistema afectado por las reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia y reacciones adversas</b>
1. Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes</u> : Anemia Poco frecuentes: Trombocitopenia
2. Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes</u> : Pérdida de peso y disminución del apetito

**Tabla V (Continuación I): Reacciones adversas de la levodopa recogidas en la ficha técnica**

<b>Sistema afectado por las reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia y reacciones adversas</b>
3. Trastornos psiquiátricos	<p><u>Frecuentes</u>: Depresión, alucinaciones, confusión, sueños anómalos, ansiedad e insomnio.</p> <p><u>Poco frecuentes</u>: Psicosis, agitación.</p> <p><u>Desconocida</u>: Comportamiento suicida.</p>
4. Trastornos del sistema nervioso	<p><u>Muy frecuentes</u>: Discinesias</p> <p><u>Frecuentes</u>: Agravamiento del parkinsonismo (por ejemplo bradicinesia), temblor, fenómeno “<i>on and off</i>”, distonía, deterioro mental (por ejemplo deterioro de la memoria, demencia), somnolencia, mareos y cefalea</p> <p><u>Desconocida</u>: Síndrome maligno por neurolépticos</p>
5. Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> : Visión borrosa
6. Trastornos cardíacos	<p><u>Frecuentes</u>: Episodios cardíacos isquémicos distintos del infarto de miocardio (por ejemplo angina de pecho) y ritmo cardíaco irregular</p> <p><u>Poco frecuentes</u>: Infarto de miocardio</p>
7. Trastornos vasculares	<p><u>Frecuentes</u>: Hipotensión ortostática e hipertensión</p> <p><u>Poco frecuentes</u>: Hemorragia digestiva</p>

**Tabla V (Continuación II): Reacciones adversas de la levodopa recogidas en la ficha técnica**

<b>Sistema afectado por las reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia y reacciones adversas</b>
8. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> : Disnea
9. Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> : Diarrea y náuseas <u>Frecuentes</u> : Estreñimiento, vómitos, dispepsia, dolor y malestar abdominal, y sequedad de boca. <u>Poco frecuentes</u> : Colitis y disfagia
10. Trastornos hepatobiliares	<u>Poco frecuentes</u> : Anomalías de las pruebas de función hepática <u>Desconocida</u> : Hepatitis con manifestaciones primordialmente colestáticas
11. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> : Exantema e hiperhidrosis <u>Poco frecuentes</u> : Cambios de color distintos de los de la orina (por ejemplo piel, uñas, cabello, sudor) <u>Raras</u> : Angioedema <u>Desconocida</u> : Urticaria
12. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> : Dolor muscular, musculoesquelético y del tejido conjuntivo <u>Frecuentes</u> : Espasmos musculares y artralgia <u>Desconocida</u> : Rabdomiolisis

**Tabla V (Continuación III): Reacciones adversas de la levodopa recogidas en la ficha técnica**

<b>Sistema afectado por las reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia y reacciones adversas</b>
13. Trastornos renales y urinarios	<u>Muy frecuentes:</u> Cromaturia <u>Frecuentes:</u> Infección urinaria <u>Poco frecuentes:</u> Retención de orina
14. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Frecuentes:</u> Dolor torácico, edema periférico, caídas, alteraciones de la marcha, astenia y fatiga <u>Poco frecuentes:</u> Malestar general (36)

#### 4.1 Amantadina

El clorhidrato de amantadina es un fármaco de la clase de las adamantanaminas. Inicialmente comercializado como agente antiviral, su actividad antiparkinsoniana fue descubierta de forma accidental. El mecanismo de acción no se conoce con precisión. Tras la administración oral, es rápidamente absorbida, alcanza su pico plasmático entre 1-4 horas y es eliminada en un 90%, en su forma activa, por el riñón. Las dosis varían de 100 mg a 600mg/día en dos o tres dosis, dependiendo de la edad, la función renal y la tolerancia. Algunos pacientes no responden a la amantadina y otros desarrollan una tolerancia con pérdida de eficacia (8).

Como ya hemos visto, la unión al receptor de la NMDA y los efectos neurotóxicos de una cantidad excesiva de glutamato en el organismo han llevado a la hipótesis de que un antagonista de la NMDA podría tener efectos antidiscinéticos y reducir la gravedad de las

discinesias inducidas por la levodopa. Esta hipótesis ha sido apoyada por estudios en diferentes especies animales, tales como las ratas y los primates. La amantadina, un antagonista no competitivo del receptor de la NMDA, ha sido analizada como tratamiento adyuvante en pacientes tratados con levodopa que experimentan complicaciones motoras, incluyendo discinesias, con el objetivo de reducir estos efectos sin empeorar los síntomas parkinsonianos.

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron 8 artículos sobre este tema que a continuación se analizan.

Una revisión realizada por “Chaná *et al*, 2009” muestra que este antiviral tiene propiedades antiparkinsonianas. En monoterapia ha demostrado ser beneficiosa entre el 60% y el 70% de los pacientes durante al menos 6 meses. Su acción es sinérgica con la levodopa. Su mecanismo de acción se desconoce, pero se cree que su eficacia podría estar relacionada con su capacidad de incrementar la síntesis y liberación de dopamina, además de inhibir la recaptación de dopamina. Tiene efectos anticolinérgicos, produciendo sequedad de boca, retención urinaria y constipación. Existen dos formas comerciales disponibles que varían en cuanto a su tolerancia gástrica, siendo mejor tolerada la forma sulfato (29).

Tres estudios clínicos aleatorios y controlados con placebo se han realizado en un grupo relativamente pequeño de pacientes con EP. La amantadina ha reducido la gravedad las complicaciones motoras generadas tras la administración de levodopa en los 3 estudios (entre el 24% y el 60% de reducción), sin afectar a los efectos beneficiosos de la levodopa sobre la función motora. Sin embargo, sólo un pequeño número de los pacientes fueron evaluados y estos estudios han recibido numerosas críticas. Tampoco lograron evaluar o demostrar un efecto antidiscinético a largo plazo (18, 20).

En la revisión publicada por “Wolf *et al*, 2010” se describe un estudio aleatorizado y controlado que se ha realizado en 32 pacientes con EP para estudiar la eficacia de la administración de la amantadina a largo plazo. Los pacientes seleccionados se dividieron en dos grupos: uno de ellos recibiría una dosis de placebo al día y el otro recibiría una dosis de 100mg amantadina al día durante un año. Los resultados de este estudio apoyan el efecto antidiscinético a largo plazo de la amantadina. Aunque el número de pacientes incluidos fue relativamente pequeño, los datos actuales apoyan firmemente la idea de que la amantadina mantiene en el tratamiento de las discinesias inducidas por la levodopa por lo menos durante varios años (25).

Para investigar la posible eficacia de la amantadina en el control de la ludopatía, actualmente denominada juego patológico (JP), asociada con la EP, 17 pacientes con EP y JP fueron seleccionados al azar para un estudio cruzado doble ciego, con 200mg/día amantadina *versus* placebo y un seguimiento abierto en marcha. Aunque el efecto sobre las discinesias se descubrió recientemente, su efecto en los trastornos del comportamiento en la EP prácticamente no se han abordado. Cinco pacientes abandonaron el estudio debido a los efectos secundarios de la amantadina que consistieron en confusión, hipotensión ortostática, insomnio (2 pacientes) y alucinaciones visuales. Estos datos han proporcionado pruebas firmes de que la amantadina puede ser mal tolerada en pacientes con EP y JP (29,4%), como en la población general con EP. Los resultados del estudio también sugieren que la amantadina puede inducir psicosis debido a su actividad antiglutamatérgica y, por lo tanto, podría estar contraindicado en pacientes con riesgo o que ya están afectados por trastornos de la conducta (32).

Otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado se ha desarrollado con el fin de comparar la eficacia de la amantadina en



comparación con el placebo. 32 pacientes se asignaron al azar en dos grupos, 14 pacientes fueron asignados al grupo que recibiría amantadina y 18 pacientes se incluyeron en el grupo placebo, 28 de los cuales completaron el estudio. Los autores concluyeron que los pacientes pertenecientes al grupo placebo experimentaron más discinesias que los pacientes del grupo de la amantadina. Hubo un total de 6 eventos adversos descritos por los pacientes durante el estudio. Un paciente del grupo de la amantadina sufre una caída y 3 pacientes se quejan de un empeoramiento de las discinesias (2 pertenecientes al grupo placebo y uno perteneciente al grupo de la amantadina). Por último, dos pacientes del grupo placebo se quejan de un empeoramiento de los períodos *off* y describieron la aparición de distonías dolorosas (25).

Un meta-análisis realizado por “Stacy *et al*, 2009” en el que se estudió el tratamiento con amantadina en 11 pacientes con EP avanzada con el fin de comprobar la efectividad de la amantadina como tratamiento complementario a la levodopa. Este estudio ha demostrado una reducción del 52% de la severidad de la discinesia en comparación con el grupo placebo. Otro ensayo controlado, doble ciego, en el que participaron 24 pacientes con EP mostró que el tratamiento con amantadina se asoció con una disminución de las discinesias en el 24% de los pacientes. En otro estudio, 18 pacientes con EP avanzada se dividieron en dos grupos: uno recibió levodopa y amantadina y el otro grupo exclusivamente placebo. En este caso, las discinesias se redujeron en el 60% de los casos (11).

Otro estudio realizado por “Pagonabarraga *et al* 2014”, mostró que la amantadina es el único fármaco –junto con la clozapina– capaz de producir una mejoría significativa para el control de las discinesias en la EP. Estudios posteriores han corroborado las evidencias primarias al observarse que la adición de amantadina al resto de fármacos dopaminérgicos mejora las discinesias en el 60-70% de los pacientes,

manteniendo el efecto antidiscinético hasta cuatro años. El uso de la amantadina se asocia con diversos efectos secundarios como son: *livedo reticularis*, confusión y alucinaciones visuales en pacientes de edad avanzada, retención aguda de orina, sequedad de boca, estreñimiento, síndrome de la cabeza caída o la aparición de un síndrome neuroléptico maligno tras su retirada brusca (37).

#### 4.1.1 Ficha técnica

Tal y como ya hemos visto para el caso de la levodopa, para conocer las principales reacciones adversas de un fármaco se pueden consultar los ensayos clínicos y/o revisiones tal y como hemos visto hasta ahora. En estos artículos se describe en profundidad la aparición de reacciones adversas y se puede comparar la presencia de los mismos en los diferentes grupos de tratamiento. Sin embargo, para conocer la totalidad de reacciones adversas de los fármacos se debe consultar la ficha técnica de los mismos. Por este motivo a continuación se detallan las reacciones adversas recogidas en la ficha técnica de amantadina clasificadas en función del sistema fisiológico afectado y en función de la frecuencia de las mismas.

**Tabla VI: Reacciones adversas a la amantadina recogidas en la ficha técnica**

<b>Sistema afectado por las reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia y reacciones adversas</b>
1. Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy raras</u> : Leucopenia y aumento reversible de las enzimas hepáticas

**Tabla VI (Continuación I): Reacciones adversas a la amantadina recogidas en la ficha técnica**

<b>Sistemas afectados por las reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia y reacciones adversas</b>
2. Trastornos del sistema nervioso	<p><u>Frecuentes</u>: Somnolencia o insomnio, depresión, estados de agitación, vértigo, cefaleas, alucinaciones, confusión, mareo, letargia, pesadillas, ataxia y dificultad en el habla</p> <p><u>Raras</u>: Convulsiones, desorientación, psicosis, temblor, discinesia y síndrome neuroléptico</p>
3. Trastornos cardíacos	<p><u>Muy frecuentes</u>: Edema en piernas y “<i>livedo reticularis</i>” (generalmente después de dosis elevadas)</p> <p><u>Frecuentes</u>: Hipotensión ortoestática y palpitaciones</p> <p><u>Muy raras</u>: Insuficiencia cardíaca congestiva y fallo cardíaco</p>
4. Trastornos gastrointestinales	<p><u>Frecuentes</u>: Sequedad de boca, náuseas, anorexia, vómitos y estreñimiento</p> <p><u>Raras</u>: Diarrea</p>
5. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Frecuentes</u>: Diaforesis</p> <p><u>Raras</u>: Erupciones cutáneas</p> <p><u>Muy raras</u>: Fotosensibilidad</p>
6. Trastornos oculares	<p><u>Frecuentes</u>: Visión borrosa</p> <p><u>Raras</u>: Lesión corneal</p>

**Tabla VI (Continuación II): Reacciones adversas a la amantadina recogidas en la ficha técnica**

<b>Sistemas afectados por las reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia y reacciones adversas</b>
7. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Frecuentes</u> : Mialgias
8. Trastornos renales y urinarios	<u>Raras</u> : Retención urinaria e incontinencia urinaria (36)

## 5. Discusión

Como ya hemos comentado en este trabajo de fin de grado, la EP es la segunda patología neurodegenerativa más frecuente después del Alzheimer y, teniendo en cuenta que nos encontramos ante un notable aumento de la esperanza de vida, su incidencia y prevalencia aumentará con el paso del tiempo. La levodopa es el tratamiento por excelencia de la enfermedad de Parkinson y el uso de la amantadina cada día está más generalizado. En general, son fármacos seguros pero pueden presentar reacciones adversas importantes que pueden afectar a la capacidad del individuo para desenvolverse con normalidad en su vida diaria.

En el presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de 25 artículos acerca de las reacciones adversas a la amantadina y levodopa presentadas durante el tratamiento de la EP. Las reacciones adversas más frecuentes descritas en los artículos analizados en el tratamiento de la EP con levodopa fueron las complicaciones y fluctuaciones motoras (discinesias y fenómenos *wearing-off*). En segundo lugar aparecen las alteraciones gastrointestinales causadas por el fármaco, tales como náuseas, vómitos e intolerancia gastrointestinal.

En el caso de la amantadina, las reacciones adversas más significativas durante el tratamiento de la EP fueron alteraciones neurológicas (insomnio, cefalea, alucinaciones visuales, ideas paranoides), hipotensión ortostática, sequedad de boca, estreñimiento y alopecia.

Son muchas las ventajas que supone buscar información en ensayos clínicos, entre las que destacan que el ensayo clínico controlado es el único diseño de investigación capaz de comprobar hipótesis causales y permite conocer y cuantificar la aparición de efectos colaterales indeseados a consecuencia de la intervención en estudio. Pero para conocer la totalidad de las reacciones adversas, se debe consultar la ficha técnica del fármaco, disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La ficha técnica contiene toda la información científica del fármaco en la que se incluyen las reacciones adversas recogidas en los estudios clínicos y en los estudios post-comercialización. Otra herramienta por la cual la enfermería puede apoyarse para disminuir las RAM es consultando la información que proviene de los estudios de la farmacovigilancia. Debemos recordar que la farmacovigilancia es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados. Por lo tanto, está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación beneficio-riesgo adecuada, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible. Es importante resaltar que la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento: el titular de la autorización de comercialización, las autoridades sanitarias, el médico, el farmacéutico, el enfermero y el paciente, así como el evaluador de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas. Todos deben compartir la máxima información sobre los medicamentos para alcanzar una utilización óptima y poder identificar

lo más rápidamente posible reacciones adversas graves o no conocidas en el momento de su autorización, para así poder prevenirlas o reducir su frecuencia y gravedad. Los profesionales sanitarios, ante un paciente en el que observa un conjunto de signos o síntomas que le hacen sospechar una posible asociación con la utilización previa de un medicamento, deben iniciar el proceso de notificación. Pueden comunicarlo mediante tarjeta amarilla al Centro Autonómico de farmacovigilancia de su comunidad. En Galicia, el edificio se encuentra en el edificio administrativo-San Lázaro, en Santiago de Compostela. También se puede acceder a través de la página web del sergas ([http://www.sergas.es/MostrarContidos\\_N2\\_T01.aspx?IdPaxina=61699](http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=61699)). Pueden también comunicar el caso a delegado de ventas o visitador médico del laboratorio farmacéutico correspondiente, o incluso puede planear su publicación en alguna revista biomédica. Las tres posibilidades no son excluyentes, más bien se pueden considerar complementarias. Ante todo se debe pensar que lo prioritario es poner el caso en conocimiento de las Autoridades Sanitarias.

Queda claro que los distintos tipos de profesionales sanitarios: médicos (de familia, de otras especialidades, medicina privada, o pública), farmacéuticos (de oficina de farmacia, de hospital), enfermeros (de centros de salud, de hospital), odontólogos y fisioterapeutas, entre otros, pueden y deben notificar las reacciones adversas a los medicamentos. Además, debemos destacar el papel que el profesional sanitario puede jugar como divulgador de la farmacovigilancia en sus distintos ámbitos de actuación (formación de residentes, investigación, sesiones formativas / informativas, etc).

### **5.1 Importancia de la enfermería en el paciente con EP**

Desde el punto de vista de la enfermería, es muy importante que todo el personal conozca los efectos adversos de los fármacos para poder realizar educación sanitaria e informar a los pacientes acerca de las reacciones adversas que le pueden provocar los fármacos que está

utilizando. También es importante saber cuáles son los efectos adversos de los fármacos para no confundir los síntomas con los que podrían provocar otras patologías. En general, el objetivo es poder prevenir las reacciones adversas a fármacos antes de que supongan un riesgo para la salud del paciente o en el momento que supongan una limitación de su capacidad para realizar las actividades de la vida diaria.

Las/os enfermeras/os pueden ayudar a las personas con EP y a sus familias a comprender mejor y aceptar su diagnóstico, proporcionándoles educación, apoyo y consejos y pueden asesorar sobre cómo tratar los síntomas de la EP y cuándo debe acudir a otro miembro del equipo multidisciplinario. Además, actúan de enlace entre la persona con EP y el médico especialista u otros profesionales sanitarios implicados en el cuidado. También ayudan al médico de cabecera y a los cuidadores a proporcionar los mejores cuidados diarios. También pueden aconsejar sobre cualquier otra información útil que necesite el paciente, tales como los subsidios para la financiación y la ayuda de los servicios sociales.

Es importante conocer las reacciones adversas al tratamiento, pero también es muy importante conocer los síntomas pre-clínicos de la enfermedad y el tratamiento más beneficioso para el paciente. El personal de enfermería debe conocer el tratamiento antiparkinsoniano para evitar posibles interacciones medicamentosas y poder detectar la aparición de reacciones adversas derivadas del mismo.

## 6. Conclusiones

Las conclusiones obtenidas tras la realización de este trabajo son:

1. Las principales reacciones adversas descritas durante el tratamiento de la EP con levodopa son las complicaciones motoras. En segundo tipo de reacción adversa más frecuente son las alteraciones gastrointestinales.

2. Las principales reacciones adversas descritas durante el tratamiento de la EP con amantadina son las alteraciones neurológicas, la hipotensión ortostática, la sequedad de boca, la alopecia y el estreñimiento.
3. El papel de enfermería es fundamental en la detección precoz de las reacciones adversas a estos fármacos, ya que estamos en continuo contacto con los pacientes y somos los responsables de administrar la medicación. El objetivo es poder detectar y evitar estas reacciones adversas antes de afecten a la salud de los pacientes.

## 7. Bibliografía

1. Fages BdlC. Guía Informativa de la Enfermedad de Parkinson. In: Parkinson FEd, editor. Madrid: Federación Española de Parkinson; 2013. p. 40.
2. Movimiento GAdTd, Neurología SAd. Recomendaciones de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson. Andalucía: Sociedad Andaluza de Neurología; 2012. p. 95.
3. Agency EM. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Parkinson's Disease. 2 ed. Londres: European Medicines Agency; 2012. p. 16.
4. Association EPsD. The European Parkinson's Disease Standards of care Consensus Statement. London: European Parkinson's Disease Association; 2011. p. 32.
5. Duaso Magaña E, Garnica Fernández A, Gutiérrez Duque O, Mariscal A, Martínez Castrillo JC, Montero Fernández N, et al. Guía de buena Práctica Clínica en Geriatria. Enfermedad de Parkinson. In: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología SEdN, Elsevier España S.L., editor. Madrid: Elsevier Doyma; 2009. p. 99.
6. Zieve D, Eltz DR. Sustancia negra y el mal de Parkinson: ADAM Quality; 2011.
7. Harris RJ, Fortich Mesa N, Díaz Caballero A. Fisiopatología y manifestaciones bucales de la enfermedad de Parkinson: Una revisión actualizada. Avances en Odontoestomatología. 2013;29(3):151-7.
8. Neurología SEd. Guía Oficial de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson. Guía oficial para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2009. p. 292.
9. Urrutia D, Contreras MD, Caneo C, González-Hernández J. Enfermedad de Parkinson: Tratamiento farmacológico de los síntomas motores. Memoriza. 2009;4:1-16.
10. Jann MW. Advanced strategies for treatment of Parkinson's disease: the role of early treatment. Am J Manag Care. 2011;17(12):S315-21.
11. Mark Stacy M. Medical Treatment of Parkinson Disease. Neurol Clin. 2009;27:605-31.
12. Pérez Millán MI. Estudio de la participación del receptor de dopamina D2 en la regulación de lactotropodos hipofisarios y su influencia en el desarrollo de prolactinomas mediante la generación de un ratón transgénico tejido específico. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2010.



13. Sprenger F, Poewe W. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2013;27(4):259-72.
14. Pilleri M, Koutsikos K, Antonini A. Is there room for new non-dopaminergic treatments in Parkinson's disease? *J Neural Transm*. 2013;120:349-52.
15. Rascol O, Lozano A, Stern M, Poewe W. Milestones in Parkinson's Disease Therapeutics. *Movement Disorders*. 2011;26:1072-82.
16. Macphee GJ, Stewart DA. Parkinson's disease treatment and non-motor features. *Clinical Gerontology*. 2012;22(04):243-60.
17. Cenci MA, Ohlin KE, Odin P. Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(6):670-84.
18. Maranis S, Tsouli S, Konitsiotis S. Treatment of motor symptoms in advanced Parkinson's disease: A practical approach. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2011;35(8):1795-807.
19. Simuni T, Lyons KE, Pahwa R, Hauser RA, Comella C, Elmer L, et al. Treatment of early Parkinson's disease: Part 1. *European Neurology*. 2009;61(4):193-205.
20. Gottwald MD, Aminoff MJ. Therapies for dopaminergic-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Ann Neurology*. 2011;69(6):919-27.
21. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(4):465-72.
22. Smith Y, Wichmann T, Factor SA, DeLong MR. Parkinson's disease therapeutics: New developments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):213-46.
23. Sanitarios AEdMyP. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013 [cited 2013].
24. Gershanik OS. Clinical problems in late-stage Parkinson's disease. *Journal Neurology*. 2010;257(2):S288-91.
25. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingenschuh P, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010;25(10):1357-63.
26. Goole J, Amighi K. Levodopa delivery systems for the treatment of Parkinson's disease: an overview. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;380:1-15.
27. Schwartz M, Sabetay S. An approach to the continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(3):175-9.
28. Schapira AHV, Emreb M, Jenner P, Poewe W. Levodopa in the treatment of Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology*. 2009;16:982-9.
29. Chaná P. Avances en el tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(Suppl 3):S22-S5.
30. Ahlskog JE. Cheaper, Simpler, and Better: Tips for Treating Seniors with Parkinson Disease. *Mayo Clin*. 2011;85(12):1211-6.
31. Menéndez Guisasola L. Estimulación dopaminérgica continua: opciones terapéuticas actuales. *Revista Española de Trastornos del Movimiento*. 2010;2(7):1-32.
32. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by Amantadine. *Annals of Neurology*. 2010;68(3):400-4.
33. Pouloupoulos M, Waters C. Carbidopa/levodopa/entacapone: The evidence for its place in the treatment of Parkinson's disease. *Core evidence*. 2010;5:1-10.
34. Stacy M. Medical Treatment of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*. 2009;27:605-31.

35. Baker WL, Dee Silver C, White CM, Jeffrey Kluger, Aberle J, Patel AA, et al. Dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(4):287-94.
36. Sanitarios AEdMyP. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
37. Javier Pagonabarraga JK. Tratamiento dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson: ¿Qué puede ofrecer cada familia terapéutica? *Revista de neurología*. 2014;58(1):25-34.

## ANEXO 1: Glosario de términos

- **AEMPS**: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- **CIMA**: Centro de Investigación Médica Aplicada
- **COMPT**: Catecol-O-metiltransferasa
- **DA**: Dopamina
- **DOPAC**: Ácido 3,4-dihidroxifenilacético
- **EP**: Enfermedad de Parkinson
- **F.I.**: Factor de Impacto
- **GB**: Ganglios Basales
- **GPe**: Porción externa del globo pálido
- **GPI**: Porción interna del globo pálido
- **JCR**: Journal Citation Report
- **JP**: Juego Patológico
- **LCGI**: L-dopa-carbidopa Gel Intestinal
- **MAO-B**: monoaminooxidasa B
- **MPTP**: N-metil-1-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
- **NMDA**: N-metil-D-aspartato
- **NTS**: Núcleo Subtalámico
- **PEG**: Gastrostomía Endoscópica Percutánea
- **PET**: Tomografía por Emisión de Positrones
- **RAM**: Reacción Adversa a un Medicamento
- **REM**: Rapid Eye Movement
- **RM**: Resonancia Magnética
- **SNA**: Sistema Nervioso Autónomo
- **SNC**: Sistema Nervioso Central
- **SNpc**: Parte compacta de la sustancia negra
- **SNpr**: Parte reticular de la sustancia negra
- **SPECT**: Tomografía Computerizada de Emisión Monofotónica
- **Tmax**: tiempo para alcanzar la máxima concentración plasmática

- **UPDRS**: Unified Parkinson Disease Rating Scale